PROLIFERATIONSMUSTER IN TUMOREN UND ENTZÜNDLICHEN ERKRANKUNGEN DES MENSCHLICHEN COLON

CLAUDIA STAHL

Diss. München
1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546827_0005

Aus dem Strahlenbiologischen Institut
der Universität München
Vorstand: N. N.

Proliferationsmuster in Tumoren und entzündlichen Erkrankungen des menschlichen Colon.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Medizin
an der Ludwig - Maximilian - Universität
zu München

vorgelegt von

Claudia Stahl, geb, Schuhbäck

aus

Mainburg

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. - R. Trott

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Riethmüller

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28. JUNI 1983

Herstellung: Hieronymus Buchreproduktions GmbH, München

Herrn Prof. Dr. K.- R. Trott vom Strahlenbiologischen Institut der Universität München verdanke ich die freundliche Überlassung des Themas. Sein stetes Interesse war für den Fortschritt der Arbeit von großem Wert.

Mein herzlicher Dank gilt vor allem auch Herrn Dr. J. Kummermehr, Abteilung Strahlenbiologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, Neuherberg bei München, der mit großer Geduld, fachkundigem Rat und liebenswürdiger Einsatzbereitschaft diese Arbeit gefördert und begleitet hat.

Herrn Prof. Dr. B. Wiebecke vom Pathologischen Institut der Universität München schulde ich besonderen Dank für die kritische Durchsicht dieser Arbeit und für seine wertvollen Hinweise, vor allem im histopathologischen Abschnitt.

Für die hilfsbereite Einführung und Anleitung bei den praktischen und methodischen Verfahren bedanke ich mich bei Fräulein Pfeifer vom Strahlenbiologischen Institut der Universität München.

Mein Dank gebührt auch Herrn Prof. Dr. G. Heberer, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik München, der durch großzügiges Bereitstellen von Untersuchungsmaterial diese Arbeit ermöglicht hat.

Diese Arbeit entstand im Rahmen eines Forschunsprogramms, das durch Mittel der Wilhelm - Sander - Stiftung gefördert wurde.

Meinen Eltern und meiner Großmutter,
Frau Centa Epple, gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	MATERIAL UND METHODE	3
2.1.	Vorbemerkungen und Material	3
2.2.	Aufarbeitung der Gewebsproben	3
2.3.	In - vitro - Inkubation mit ^{3}H - Thymidin	4
2.4.	Fixierung und Einbettung in Methacrylat	5
2.5.	Herstellung und Färbung der histologischen Schnitte	5
2.6.	Histoautoradiographie	6
2.7.	Auswertung	6
3.	ERGEBNISSE	9
3.1.	Fallaufstellung	9
3.2.	Darstellung der Einzelfälle	11
4.	DISKUSSION	61
4.1.	Normale Mucosa des Colon ("adjacent mucosa")	61
4.1.1.	Histologie	61
4.1.2.	Proliferationskinetik	61
4.2.	Entzündliche Erkrankungen des Colon : Colitis ulcerosa und M. Crohn	66
4.2.1.	Vorbemerkungen	66
4.2.2.	Räumliches Proliferationsmuster und Zellkinetik	67
4.3.	Neoplastische Adenome des Colon : Villöses Adenom	69
4.3.1.	Epidemiologie; Morphologie des untersuchten Adenoms	69
4.3.2.	Zellkinetik und räumliches Proliferationsmuster	70
4.4.	Adenokarzinom des Colon	73
4.4.1.	Epidemiologie, eigenes Patientengut	73
4.4.2.	Makroskopisches Wachstum, Tumorklassifikation	74
4.4.3.	Histologie der Adenokarzinome	75
4.4.4.	Quantitative Aspekte der Zellproliferation	76
4.4.5.	Räumliches Proliferationsmuster der Adenokarzinome des Colons	87

Seite

4.4.5.1. Vorbemerkungen 87
4.4.5.2. Intraepitheliale Anordnung der Markierung 87
4.4.5.3. Histologische Struktur und Zellproliferation 89
4.4.5.4. Einzelne typische Fallbeispiele 90

5. ZUSAMMENFASSUNG 94

6. LITERATURVERZEICHNIS 96

7. LEBENSLAUF 103

1. EINLEITUNG

Unter den malignen Neoplasien des Menschen weist das Adenokarzinom des Dickdarms in den letzten Jahren vor allem in den westlichen Industrieländern eine deutliche Häufigkeitszunahme auf und ist wegen seiner schwierigen Therapierbarkeit auch in der Krebsmortalität nach vorne gerückt.

Nach wie vor die wichtigste Therapieform in allen Stadien des Dickdarmkarzinoms ist die chirurgische Intervention, die von der Mukosektomie und Polypektomie bei Frühformen und adenomatösen Vorstufen bis zu radikal resezierenden Eingriffen mit und ohne Kontinenzerhaltung reicht. Die Langzeitergebnisse sind vor allem in den fortgeschrittenen Stadien unbefriedigend.(13,19,20).

Therapieversuche mit adjuvanter Behandlung sind daher zahlreich unternommen worden. Die Kryotherapie und die Röntgenbestrahlung werden eingesetzt zur präoperativen und palliativen Tumorverkleinerung.(13,24,38,52) Auch eine postoperative Nachbestrahlung wurde mit unzureichenden Ergebnissen versucht. Die zytostatische Therapie hat eine vorwiegend palliative Indikation. Eine entscheidende Verbesserung der kurativen Ergebnisse wurde damit nicht erreicht.(53)

Für alle Behandlungsformen können erweiterte Kenntnisse über das zelluläre Wachstumsverhalten des Tumors von Bedeutung sein. Für zytostatische Agentien wird je nach Stoffklasse eine zum Teil sehr enge Beziehung zwischen Proliferationsaktivität und Sensitivität angenommen (53) Für die Bestrahlung kann die Wirksamkeit eines Fraktionierungsschemas von der Proliferationspotenz der Tumorzellen abhängen: das gleiche gilt für die Wahl des Intervalls zwischen Bestrahlung und Resektion bei der präoperativen Tumorbestrahlung (21,38).Für die chirurgische Therapie schließlich ist beispielsweise das Wachstums-

verhalten in der Tumorperipherie sowie die Proliferationsrate intramuraler Metastasen von unmittelbarem Interesse.

Die vorliegende autoradiographische Untersuchung befasst sich mit dem Proliferationsverhalten der Adenokarzinome des Dickdarmes, wobei auch einige Erkrankungen miteinbezogen werden, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit maligne entarten. Die dabei verwendete Methode der in - vitro - Markierung von Gewebsscheibchen erlaubt im Unterschied zu den üblichen Verfahren die zuverlässige Darstellung proliferierender Zellen auch in flächenmäßig relativ ausgedehnten Proben. Neben der quantitativen Erfassung der Proliferationsaktivität sind daher auch Einblicke in die räumliche Anordnung proliferierender Zellen, ihre Abhängigkeit von der Tumorstruktur und ihre Beziehung zu Nachbargeweben möglich.

2. MATERIAL und METHODE

2.1. Vorbemerkungen und Material

Aus der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden im Zeitraum zwischen November 1976 und Juli 1977 Präparate von Operationen aus dem gesamten Dickdarmbereich gesammelt und verarbeitet. Es handelte sich um 19 Adenokarzinome, 1 Adenom sowie um 3 Präparate entzündlicher Dickdarmerkrankungen. 4 Präparate mußten verworfen werden, da unsere Schnitte kein eindeutig identifizierbares Tumorgewebe enthielten. Die Krankengeschichten der Fälle wurden eingesehen, die histopathologischen Untersuchungsergebnisse zur Vervollständigung eigener Beobachtungen eingeholt.
Aus dem längseröffneten Darmabschnitt wurde jeweils eine Gewebsprobe von ca. 1 cm^3 Größe entnommen, die aus makroskopisch vitalem, nicht nekrotischen Tumorgewebe bestand. Dabei wurde darauf geachtet, daß das Präparat sowohl Schleimhaut als auch Tumorgewebe enthielt. Die noch unfixierten Gewebestücke wurden sofort anschließend in physiologischer Kochsalzlösung ins Labor gebracht. Zwischen der Entnahme des Präparates aus dem Operationssitus und der Verarbeitung lagen durchschnittlich 30 Minuten (10 - 75 Min.), bedingt durch die Verständigungszeit, die Probeentnahme und den Transportweg. Zu dieser Zeit addiert sich eine nicht genau festlegbare Ischämiezeit, da das zu entfernende Darm- und Tumorgewebe zwischen der Unterbindung der großen Versorgungsgefäße und der endgültigen Entnahme sicher nur unzureichend ernährt wird.

2.2. Aufarbeitung der Gewebsproben

Die Gewebsproben wurden auf einer sauberen Korkplatte befestigt und durch ständiges Beträufeln mit Hank`s -

Lösung vor dem Austrocknen geschützt. Pro Tumorprobe wurden 4 - 8 Scheibchen von etwa 370 µm Dicke und einer maximalen Fläche von 1 cm^2 geschnitten. Hierzu wurde ein einfaches Schneidegerät verwendet, das aus 3 im Abstand von 0,37 mm parallel verschraubten Rasierklingen bestand. Die zerstörungsfreie Präparation war mit einiger Übung auch bei Gewebsproben unterschiedlicher Konsistenz ohne Schwierigkeiten möglich.

2.3. In -vitro- Inkubation mit ^3H - Thymidin

Die Scheibchen wurden in einer kleinen Plastikpetrischale mit 8 ml Inkubationslösung sorgfältig ausgebreitet. Als Inkubationsmedium diente Eagle's Lösung, dotiert mit 2 µCi/ml ^3H-Thymidin (^3H - TdR) der Firma Buchler, Braunschweig (spezifische Aktivität 2-5 Ci/mmol).

Die so beschickte Petrischale wurde in eine Plexiglasdruckkammer mit Armaturen zur Messung des Gasdruckes und der Temperaturen gebracht. Nach dem luftdichten Verschluß wurde die Kammer durch abwechselndes Öffnen von 2 Ventilen 3 - 5 mal mit reinem O_2 durchströmt und anschließend für die Dauer der Inkubation mit O_2 bei einem Überdruck von 2,4 atü gefüllt.

Dann wurde die Druckkammer in ein auf 38°C vorgeheiztes Schüttelwasserbad (Schüttelfrequenz: 25/min.) gestellt. Wasserbadtemperatur, Tankinnentemperatur und O_2 - Druck wurden notiert. Im allgemeinen wurden nach 3o Minuten 36°C in der Inkubationslösung erreicht. Von diesem Zeitpunkt an wurde die Inkubation für 2 h fortgesetzt und die Parameter Temperatur und O_2 - Druck mehrmals kontrolliert.
Nach Beendigung der Inkubation wurde durch Öffnen eines Gasventils Druckausgleich herbeigeführt und anschließend der Tank geöffnet. Die Petrischale wurde aus der Druck-

kammer genommen und das aktive Medium mit einer Spritze abgesaugt. Es folgte eine gründliche Spülung der Scheibchen in 3 Fraktionen von Hank's - Lösung mit " kaltem ", d.h. nicht radioaktivem Thymidin, für jeweils 5 Minuten.

2.4. Fixierung und Einbettung in Methylacrylat

Nach dem letzten Absaugen der Spülflüssigkeit wurden die plan ausgebreiteten Scheibchen mit einer perforierten Platte aus V 2 A - Blech beschwert. Durch Zugabe von Formolalkohol wurden sie in dieser Position für 20 - 30 Minuten anfixiert. Anschließend wurden die Scheibchen in Biopsiekapseln der Firma Technikon übertragen und erneut mit V 2 A - Siebplatten bedeckt. Es folgte die endgültige Fixation für mindestens 48 h. Danach schloß sich die Einbettung in Methylacrylat an. Im Einbettungsautomaten erfolgte nach der Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe eine stufenweise Überführung in monomeres Methyl - Methacrylat und in das Einbettungsgemisch. In einem letzten Schritt wurden die Proben in kleine Rundfläschchen einzeln eingegossen und im Wasserbad auspolymerisiert.

2.5. Herstellung und Färbung histologischer Schnitte

Die ausgehärteten Blöcke wurden durch Ausfräsen seitlich vom Präparat von überschüssigem Methylacrylat befreit. Mit einem verstärkten Minot - Mikrotom wurde dann jeder Block vorgeschnitten, bis das Scheibchen an der Oberfläche lag.
Objektträger wurden durch Entfetten und Eintauchen in Gelatine vorbereitet.
Von jedem Block wurden auf dem Hartschnittmikrotom K der Firma R.Jung ca. 20 Serienschnitte von 3 µm Dicke hergestellt. Im warmen Wasserbad entfalteten sich die Schnitte und wurden möglichst glatt auf die Objektträger aufgezogen. Jeweils 6 Objektträger wurden übereinander in eine

Preßvorrichtung geschichtet und unter starkem Druck bei 40°C im Trockenschrank über Nacht getrocknet.

Um sich über die getroffenen Gewebsstrukturen zu orientieren, wurden aus jeder Serie der Anfangs- und Endschnitt mit HE gefärbt und von einer mittleren Schnittebene ein PAS - Präparat angefertigt.

2.6. Histoautoradiographie

Aufgrund der histologischen Voruntersuchungen wurden zur Autoradiographie jeweils 2 Schnitte einer optimalen Schnittebene ausgewählt, die besonders viel Tumorgewebe und/oder Schleimhaut enthielten. Die Schnitte wurden durch Einstellen in Methylglykolacetat für 3 x 5 Minuten sorgfältig entacryliert, in 99%-igen Äthanol für 2 x 5 Minuten überführt und anschließend staubfrei getrocknet. Dann erfolgte in der Dunkelkammer die Beschichtung der Objektträger mit Photoemulsion Kodak NTB 2 in der üblichen "dipping" - Technik.
In einer lichtundurchlässigen Schachtel wurden die so beschichteten Präparate im Kühlschrank bei 4°C über Silikagel exponiert.

Nach 4 Wochen wurden die Autoradiogramme mit D 19b entwickelt (8 min./ 19°C), für eine Minute in H_2O gewässert und mit Kodak Unifix für 15 Minuten fixiert. Nach 40 - minütiger Spülung mit Brunnenwasser wurden die Präparate getrocknet. Die Färbung erfolgte mit Mayer's Hämalaun und Eosin.

2.7. Auswertung

Für die Auswertung wurden lediglich Präparate herangezogen, die von störenden Artefakten wie z.B. hohem Nulleffekt frei waren. Im allgemeinen waren jedoch die Präparate von guter Qualität.
Als erster Schritt der Auswertung wurde mit Hilfe eines Projektionsapparates eine maßstabsgetreue Skizze

angefertigt, in die alle interessierenden Strukturen des Gewebes mit Hilfe eines mikroskopischen Bildes in der notwendigen Detailgenauigkeit eingezeichnet werden konnten.
Für die histopathologische Beschreibung konnte die jeweilige Befundung aus dem Pathologischen Institut der Universität München (Vorstand: Prof. Dr. M. Eder) herangezogen werden. Zusätzlich war die eigene Befundung wegen lokaler Abweichungen im Gewebeaufbau oder Differenzierungsgrad notwendig. Besondere Berücksichtigung fanden die Gewebeverteilung, der Schleimhautaufbau, die Differenzierung des Tumorgewebes und sein infiltratives Wachstum sowie die entzündliche Abwehrreaktion des Körpers.

Für die quantitative Auswertung der Autoradiogramme zur Bestimmung des ^{3}H- Markierungsindex stellt sich das Problem, die Tumorzellpopulation eindeutig zu definieren. Gezählt wurden ausschließlich Zellkerne, die morphologisch intakt waren und eindeutig einem Tumorzellverband angehörten. In die Muskulatur infiltrierende Zellverbände ließen sich meist gut auswerten, während einzeln liegende Tumorzellen nicht eindeutig identifiziert werden konnten, sodaß sie nicht in der quantitativen Auswertung erscheinen.
Ein Zellkern galt als markiert, wenn er von mindestens 5 Silberkörnern überlagert war. Bis auf vereinzelte Präparatstellen lag diese Schwelle deutlich über dem Nulleffekt.

Die quantitative Auszählung erfolgte im wesentlichen mit 2 verschiedenen sampling - Methoden. Zunächst wurde der durchschnittliche Markierungsindex bestimmt. Hierzu wurde das Gesichtsfeld mit Strichplattenokular in mehreren parallelen Linien durch das Präparat geführt. Alle Zellkerne, die dabei eindeutig von einem der 4 Zählstriche

des Okulars geschnitten wurden, wurden als markiert oder unmarkiert gezählt und notiert. Aus dem Verhältnis der markierten Kerne (N_m) zur Zahl aller erfaßten Zellkerne (N), die zwischen looo und 15 ooo pro Präparat lag, wurde der durchschnittliche Markierungsindex $\overline{L.I.}$ errechnet:

$$N_m/N = \overline{L.I.}$$

Einzelne kleinere Tumorzellnester, z.B. intramurale Tumorausläufer wurden in toto ausgezählt und der lokale Markierungsindex wie oben bestimmt. In gleicher Weise wurden auch die Schleimhautkrypten ausgewertet.

Für alle Zählungen wurden Ölimmersionsobjekte 4o x und loo x sowie ein lo - fach vergrößerndes Okular verwendet.

Neben der zahlenmäßigen Erfassung markierter Zellen wurde grundsätzlich auch das topographische Bild der Zellproliferation berücksichtigt. So befindet sich beispielsweise in der normalen Schleimhaut die Proliferationszone ($\hat{=}$ markierte Zellen) in den basalen 2/3 der Krypte, während bei den entzündlichen Dickdarmerkrankungen eine Aufhebung dieser Zone fast durchgehend beobachtet werden kann. In Tumorstrukturen interessierte vor allem die Beziehung markierter Zellen zur Ausbreitungsrichtung des Tumors, zu nutritiven Kapillaren, zu nekrotischen Bezirken des Präparates und Unterschiede im Markierungsindex von intramuralen und intralymphatischen Tumornestern. Beschrieben wurde auch die durchschnittliche Dichte der Silberkörner über den markierten Zellkernen (mean grain count $\hat{=}$ MGC) und die topographische Verteilung der Zellkerne mit hoher bzw. niedriger Zellkerndichte.

3. ERGEBNISSE

3.1. Fallaufstellung

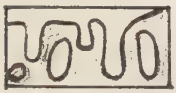
In der Tabelle 1 sind sämtliche Präparate dieser Arbeit in der Reihenfolge der anschließenden Einzeldarstellungen zusammengefaßt. Neben der Diagnose und der Lokalisation sowie bei den Adenokarzinomen der Stadieneinteilung nach Dukes enthält die Tabelle als wichtigsten Bestandteil die durchschnittlichen $\overline{L.I.}$ - Werte der einzelnen Präparate.

Nr.	Patient	Diagnose, Lokalisation	Dukes	$\overline{L.I.}$
Co 15	H.O., 33, w.	M.Crohn, Rectum		0,127
Co 13	S.P., 25, w.	Colitis ulcerosa, Colon		0,392
Co 25	S.H., 38, w.	Colitis ulcerosa, Colon		0,307
	$\overline{X}$ = 32 J.			
Co 21	D.Q., 62, m.	Adenom, Rectum		0,028
1.	Hochdifferenzierte Adenokarzinome		Dukes	
Co 3	S.K., 72, m.	verschleimend, C. asc.	B	0,171
Co 9	W.G., 72, m.	papillär, Sigma	D	0,035
Co 14	J.H., 71, m.	papillär, Rectum	B	0,210
Co 18	G.H., 69, m.	verschleimend, C.asc.	C	0,251
Co 20	K.E., 63, w.	verschleimend, Sigma	B	0,103
Co 24	M.J., 68, w.	papillär, Rectum	B	0,234
Co 26	W.M., 58, w.	papillär, Rectum	B	0,154
	$\overline{X}$ = 67,6 J.			
2.	Mäßig differenzierte Adenokarzinome			
Co 1	N.C., 34, w.	infiltrierend, Rectum	B	0,171
Co 2	H.M., 54, w.	polymorph, Sigma	B	0,256
Co 7	A.F., 72, m.	infiltr.,C.ascendens	B	0,164
Co 8	H.H., 54, w.	infiltr., Rectum	B	0,148
Co 11	R.H., 54, w.	infiltr., Rectum	C	0,065
Co 19	R.H., 54, w.	infiltr., Rectum		0,133
Co 12	M.J., 58, w.	polypös, Sigma	B	0,093
Co 16	G.M., 68, w.	papillär,Sigma	B	0,165
Co 17	E.T., 66, w.	infiltr., Rectum	C	0,185
Co 22	G.M., 76, m.	polymorph, Sigma	B	0,064
Co 23	Z.W., 70, m.	polymorph, C.descend.	D	0,208
Co 27	Z.R., 64, m.	papillär, C.transvers.	B	0,247
	$\overline{X}$ = 60,3 J.			

Tab. 1: Fallaufstellung, eigene Daten

3.2. Darstellung der Einzelfälle

Es folgt die ausführliche Darstellung der einzelnen Fälle, die sich zusammensetzt aus einer Kurzfassung der klinischen Symptomatik und Diagnosestellung. Daran schließt sich eine umfassende histologische und autoradiographische Beschreibung unserer Präparate an. Eine maßstabsgetreue Skizze, in die einzelne wichtige Strukturen eingetragen sind, ergänzt den Text.

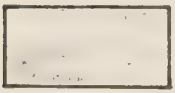


Schleimhaut, nicht vom Tumor befallen, auch entzündlich verändert (z.B. Co 13, Co 15, Co 25.)

Tumorgewebe, höher differenzierte Karzinome und Villöses Adenom Co 21, mit drüsenähnlichen Strukturen bzw.

mäßig differenziertes Tumorparenchym mit vorwiegend soliden oder cribriformen Aggregaten

Entzündliche Infiltration mit lymphoplasmazellulären Elementen sowie Lymphfollikel in der Submucosa



Glatte Muskulatur der Muscularis mucosae und der Muscularis propria

Bindegewebe mit Gefäßanschnitten (Submucosa, Subserosa)

Nekrosen

Morbus Crohn, Rectum

L.I. = 470/3687 = 0,127

Pat.:H.O., 33, w. Co 15

Klinik:

Seit lo Jahren häufig starke Durchfälle mit Blut- und Schleimauflagerungen; vor 2 Jahren erstmals Fistelbildungen; vor 1 Jahr Ileostomie, nachfolgend wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes Abdominoperineale Rectumamputation, Anus praeternaturalis.

Diagnose:

M. Crohn, Rectum.

Histologie:

Das Präparat zeigt teilweise einen Querschnitt durch alle Schichten des Rectums. Die angeschnittene Mucosa ist atrophisch verschmälert, die Dichte der Krypten erscheint geringer als in normaler Schleimhaut. Interstitiell finden sich Ödemeinlagerungen sowie vermehrte Rundzellinfiltration, die sich bis in die Submucosa fortsetzt und dort herdförmige Ansammlungen bildet. An der Lumenoberfläche werden an mehreren Stellen flache Ulzerationen mit Auflagerungen aus Fibrin, abgeschilferten Zellen und Entzündungszellen sichtbar. Die Muscularis mucosae ist gut abgrenzbar, die Muscularis propria klar unterteilt in eine innere Ring und eine äußere Längsmuskelschicht. An einigen Stellen ist Fettgewebe getroffen, im Bindegewebe finden sich Gefäßanschnitte.

In der PAS - Färbung zeigt sich eine deutliche Schleimbildung in den zahlreichen Becherzellen. Angedeutet erkennt man die nicht unterbrochene Basalstruktur der Drüsenschläuche.

Autoradiographie:

Wie im normalen Schleimhautgewebe befinden sich die markierten Zellen überwiegend in den basalen 2/3 der Krypten. Dagegen sieht man keine markierten Zellen an der lumenseitigen Oberfläche. Die Markierungsintensität ist durchweg hoch. In den Entzündungszellherden zeigen sich vereinzelt markierte Zellen, in einem Herd sogar sehr zahlreich.

Kryptenzählung: $\overline{L.I.} = 470/3687 = 0,127$

$L.I._{max} = 24 / 75 = 0,320$

Colitis ulcerosa, Colon

$\overline{L.I.}$ = 662/1690 = 0,392

1mm

S.P., 25J., ♀
Co 13

Pat.: S.P., 25, w. Co 13

Klinik:
Vor 3 Jahren zum erstenmal blutig - schleimige Durchfälle, die mit Azulfidine erfolgreich behandelt wurden. Seit 3 Monaten erneut Schmerzen, Gewichtsabnahme von 8 kg, Brechreiz und Erbrechen sowie blutig - schleimige Stuhlabgänge bis zu 14 mal am Tag. Totale Kolektomie mit Anlegen eines Ileostomas.

Diagnose:
Chronische Colitis ulcerosa, Colon.

Histologie:
Die ursprüngliche Architektur der Schleimhaut ist fast zerstört. Das sehr unregelmäßige Kryptenbild weist Epitheluntergänge und zystisch erweiterte Drüsen auf. Das Oberflächenepithel ist z. T. kubisch umgewandelt, stellenweise sogar in flache Deckzellen ausgezogen; es finden sich Epitheldefekte und flache Ulzerationen. Interstitiell dichte Infiltrationen mit Rundzellen, die z. T. auch die Muscularis mucosae durchsetzen. In der Submucosa befindet sich ein großer Herd mit lymphoplasmazellulärer Infiltration und Histiozyten, an einer Stelle auch segmentkernige Granulozyten.

Autoradiographie:
Die Schleimhautkrypten fallen nicht nur durch einen erhöhten Markierungsindex bei hoher Silberkorndichte auf, sondern auch durch die Ausdehnung markierter Zellen bis zur Lumenoberfläche. Die entzündlichen Infiltration der verbreiterten Submucosa zeigt ebenfalls eine auffallend hohe und intensive Markierung, die vorwiegend den Histiozyten entspricht. In den Lymphozytenherden um die Muscularis mucosae vereinzelt auch markierte Zellen.

Kryptenzählung: $\overline{L.I.} = 662/ 1690 = 0,392$

Colitis ulcerosa, Colon

$\overline{L.I.}$ = 3911/12746 = 0,307

1mm

S.H., 38 J., ♀
Co25

Pat.: S.H., 38, w. Co 25

Klinik:

Seit längerer Zeit Schmerzen beim Defäkationsversuch, Durchfälle, Tenesmen. In den letzten 3 Monaten Gewichtsabnahme von 6 kg mit zunehmend reduziertem Allgemeinzustand und Untergewicht. Proktokolektomie mit Anlage eines Ileostomas.

Diagnose:
Colitis ulcerosa, Colon.

Histologie:
Der ganze Präparatrand ist weitgehend von Colonschleimhaut gedeckt, an einem Ende ist sie umgeschlagen und scheinbar in die Darmwand gezogen. Die zahlreichen Krypten sind nicht überall ganz regelmäßig angeordnet, das Stroma ist hochgradig entzündlich infiltriert. Das einschichtig angeordnete Drüsenepithel zeigt beginnende Unregelmäßigkeiten und ist mit vielen Becherzellen durchsetzt (PAS - Färbung). Das Oberflächenepithel erscheint stellenweise kubisch bis abgeplattet und hat an einigen Stellen kleine Ulzerationen. Die nicht erkennbar geschichtete Darmwand besteht vorwiegend aus glatter Muskulatur mit mäßiger Infiltration von Entzündungszellen.

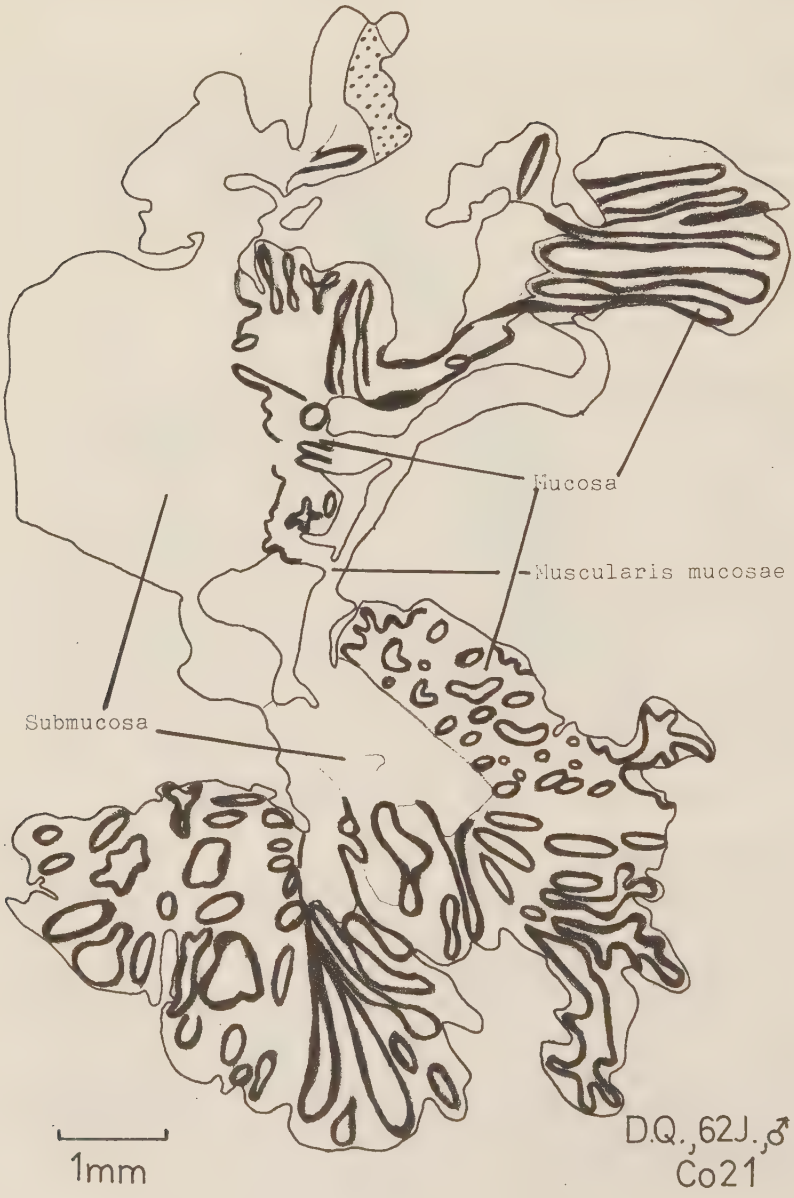
Autoradiographie:

Die Anordnung markierter S - Phase - Zellen folgt überwiegend dem normalen Muster (basale 2/3 der Krypten), nur vereinzelt finden sich markierte Zellen bis hin zur lumenseitigen Oberfläche der Schleimhaut. Die Silberkorndichte wechselt herdförmig bei gleichbleibend hohem $\overline{L.I.}$, der über die ganze Schleimhaut drastisch erhöht ist. Lokal erreicht er an einigen gesondert ausgezählten Kryptenabschnitten über 0,50 (61/117 und 60/119 Zellen).
Kryptenzählung: $\overline{L.I.} = 3911/12746 = 0,307$

$L.I._{max} = 61/117 = 0,521$

Villöses Adenom, Rectum

$\overline{L.I.}$ = 314/11445 = 0,028



Pat.: D.Q., 62, m. Co 21

Klinik:
Seit 3 Monaten Blut im Stuhl. Bei einer Rektoskopie findet sich in 10 cm Höhe ein großer, semizirkulärer, glasiger Tumor mit oberflächlicher Ulzerierung, der bei Berührung blutet. Polypektomie durch posteriore Rektotomie und Mukosektomie.

Diagnose:
Adenom des Rectum.

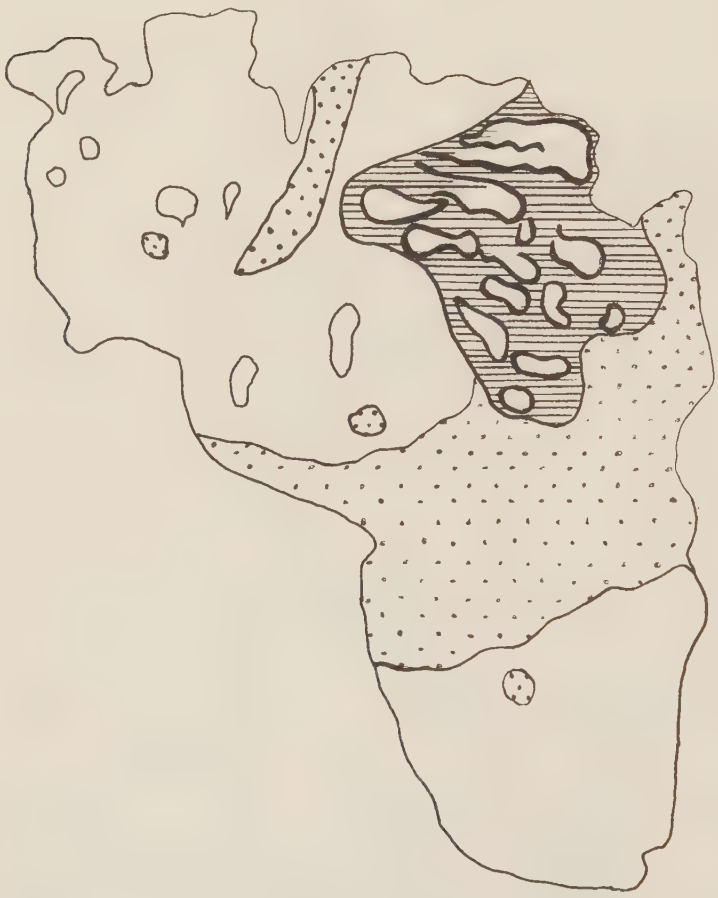
Histologie:
In der Mitte des Präparates erkennt man gefäßreiche Mucosa und Anteile der Muscularis mucosae, die sich vor allem in der unteren Präparathälfte deutlich auffaltet und die Grundstruktur des Adenoms bildet. Die Schleimhautkrypten erscheinen geschlängelt, ihre Auskleidung bildet mehrschichtiges, meist hochzylindrisches, teils papilläres Drüsenepithel mit reichlich Becherzellen (PAS - Färbung). In den Drüsenlumina findet sich viel Zellschutt. An einigen Stellen erkennt man eine beginnende Auflösung der Drüsenstrukturen mit clusterartigen, papillären Wucherungen, die meist von verstärkter Zellatypie begleitet sind. Im Präparat des Pathologischen Institutes der Universität wurde ein villöses Adenom diagnostiziert. Im vorliegenden Teilpräparat fehlt die typische villöse Textur und der Übergang ins Karzinom. Es handelt sich hier wohl um einen Randabschnitt des Adenoms mit tubulärem Bau.

Autoradiographie:
Im ganzen Präparat findet sich eine niedrige Silberkorndichte, doch sind die markierten Zellen deutlich von den nicht markierten zu unterscheiden. Sie liegen vereinzelt und scheinen bevorzugt in Kontakt mit der Basalmembran zu stehen. Aber auch zur Lumenseite hin findet man markierte Zellen, und zwar vorwiegend an Stellen mit stärkerer papillärer Wucherung. Der Markierungsindex zeigt keine fokalen Erhöhungen, auch nicht an Stellen stärkerer Atypie. Zur Oberfläche des Adenoms hin scheint er jedoch im Durchschnitt etwas höher zu sein als am Übergang zur Muskulatur.

Strichzählung: $\overline{L.I.}$ = 314/ 11445 = 0,028

Infiltrierendes Adenokarzinom, Dukes B, Rectum

$\overline{I.I.}$ = 208/1218 = 0,171



1mm

N.C., 34J., ♀
Co 1

Pat.: N.C., 34, w. Co 1

Klinik:

Seit Monaten krampfartige Schmerzen im gesamten Abdomen mit Hervortreten eines 1o x 5 cm großen Wulstes im linken Unterbauch, zunehmende Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, selten Blut im Stuhl. Bei einer explorativen Laparatomie mit Tubenentfernung Auffindung eines Dickdarmtumors; eine 3 Tage später durchgeführte Koloskopie zeigt einen kraterförmigen Tumor in 2o - 25 cm Höhe. Anteriore Rektumresektion und Transversostomie.

Diagnose:
Infiltrierendes Adenokarzinom, Rectum, Dukes B.

Histologie:
Im vorliegenden Präparat sind Tumoranteile in der Muscularis zu finden. Der Tumor besteht aus hochgradig atypischen, nahezu soliden Drüsenstrukturen mit stark polymorphen Zellkernen. Im Tumorgewebe befinden sich Entzündungszellen, in der Muskulatur vereinzelt Lymphzellaggregationen.

Autoradiographie:

Die Silberkorndichte ist herdförmig unterschiedlich, eine Prädilektion besonderer Lokalisationen kann nicht festgestellt werden. Der $\overline{L.I.}$ scheint am Schnittrand und am Übergang Tumor / Muscularis etwas niedriger, zur Tumormitte hin geringfügig höher zu sein.
Strichzählung: $\overline{L.I.}$ = 208/1218 = 0,171

Polymorphes, infiltrierendes Adenokarzinom des Sigma, Dukes B.

$\overline{L.I.}_S$ = 101/804 = 0,126

$\overline{L.I.}_T$ = 848/3315 = 0,256

1mm

H.M., 54J. ♀
Co2

Pat.: H.M., 54, w. Co 2

Klinik:
Seit längerer Zeit bestehen Haemorrhoiden, zusätzlich werden seit 4 Monaten Blut- und Schleimbeimengungen im Stuhl beobachtet. Nach Feststellung eines Tumors in 18 cm Höhe mittels Rektoskopie und Röntgen - Kontrasteinlauf Sigmaresektion.

Diagnose:
Polymorphes, infiltrierendes Adenokarzinom des Sigma, Dukes B.

Histologie:
Die an den Tumor angrenzende längsgeschnittene Schleimhaut enthält z.T. untergehende Drüsenformationen mit zahlreichen Becherzellen. Darunter befinden sich zahlreiche Lymphzellansammlungen. Die Muscularis propria ist durchsetzt von Tumorbezirken mit z.T. angedeuteten drüsigen Strukturen. Die Zellkerne zeigen eine deutliche Polymorphie, stellenweise findet man Tumorzellnekrosen. Überall chronisch entzündliche Infiltrationen.

Autoradiographie:
1. Schleimhaut: Proliferierende Zellen befinden sich ausschließlich in der basalen Hälfte der Krypten mit zunehmender Häufigkeit zum Kryptengrund hin. In den besonders stark markierten Kryptenabschnitten wird ein $L.I._{max}$ ausgezählt: $L.I._{max} = 15/34 = 0,441$
   Strichzählung: $\overline{L.I.} = 101/804 = 0,126$
2. Tumor: Im Tumor zeigen sich deutliche Unterschiede der Silberkorndichte auf engem Raum, wobei herdförmig Zellen ausgespart bzw. bevorzugt markiert sind. Stark markierte Zellverbände sind häufig, aber nicht ausschließlich randnah zu finden. Die lymphozytären Herde enthalten ebenfalls diskret verteilte einzelne markierte Zellen mit hoher Silberkorndichte.
   Strichzählung: $\overline{L.I.} = 848/3315 = 0,256$

Papilläres,schleimbildendes Adenokarzinom,Dukes B,Colon

$\overline{LI}_S$= 115/1715 = 0,067

$\overline{LI}_T$= 847/4957 = 0,171

Pat. S.K., 72, m. Co 3

Klinik:

In den letzten 12 Monaten Gewichtsabnahme von 20 kg, seit 6 Monaten drückende, halbcirkuläre, von links nach rechts verlaufende Oberbauchschmerzen, Inappetenz, Müdigkeit, später Kreuzschmerzen. Rektoskopie bis 16 cm o.B. Im Kontrastmitteleinlauf Tumor im Colon ascendens nachweisbar. Szintigraphisch nachweisbare Lebermetastasen. Rechte Hemikolektomie.

Diagnose:

Papilläres, schleimbildendes Adenokarzinom des Colon ascendens, Dukes B.

Histologie:

Über eine längere Strecke ist das Präparat von regelmäßiger, quergetroffener Kolonschleimhaut begrenzt, die an einer Seite in atypisches papilläres Drüsenepithel übergeht. Die Muscularis mucosae ist hier durchbrochen und Tumorgewebe infiltriert bis tief in die Muscularis propria. Adenoides Drüsengewebe mit nur vereinzelt degenerativen Zellen im mehrschichtigen Epithel wechseln ab mit stark veränderten, zystisch erweiterten Tumordrüsenschläuchen, die häufig pyknotische Zellen enthalten; in den Lumina abgeschilferte, nekrotische Zellen. Starke Begleitreaktion des Stromas, stellenweise große Lymphozytenansammlungen unter der Schleimhaut, im Bindegewebe und in der glatten Muskulatur. Die PAS - Färbung zeigt vereinzelt schleimbildende Becherzellen im Tumorepithel.

Autoradiographie:

1. Schleimhaut: Der unterschiedliche L.I. in den quergeschnittenen Krypten (o - o,444) ist wahrscheinlich durch den Anschnitt verschiedener Kryptentiefen bedingt. Eine besondere Verteilung der markierten Zellen ist nicht erkennbar.
   Strichzählung: $\overline{L.I.} = 115/1715 = 0,067$
   $L.I._{max} = 8/18 = 0,44$

Co 3

2. Tumor: Die Markierung weist eine unterschiedlich hohe Silberkorndichte auf, jedoch fast überall im Tumor einen annähernd gleich hohen L.I. Dies gilt auch für die ausgedehnte Invasionszone des Tumors in die Muscularis propria, die im Präparat dargestellt ist bzw. für einzelne in der Muscularis isolierte Drüsenschläuche. Degenerativ veränderte Drüsen mit ausgedehntem Zelluntergang weisen ebenfalls einen unverändert hohen L.I. auf. Auch die unmittelbare Nachbarschaft zu dichteren entzündlichen Infiltraten hat keinen Einfluß auf die Höhe des L.I.
   Strichzählung: $\overline{L.I.}$ = 847/4957 = 0,171

Exulzeriertes, infiltrierendes Adenokarzinom des Colon, Dukes B.

$\overline{L.I.}$ = 557/3389 = 0,164

A.F., 72J., ♂
Co7

Pat. A.F., 72, m. Co 7

Klinik:
Seit mehreren Monaten zunehmend ziehende Schmerzen im Mittelbauch, seit Jahren Obstipation mit Laxantienabusus, jetzt Stuhlunregelmäßigkeiten. Bei der Untersuchung etwas Druckschmerz im mittleren Abdomen ohne sicher tastbare Resistenz. Der Röntgen - Kontrasteinlauf deckt eine zirkuläre Einengung im mittleren Colon ascendens auf.
Rechte Hemikolektomie.

Diagnose:
Exulzeriertes, mäßig differenziertes infiltrierendes Adenokarzinom des Colon ascendens, Dukes B.

Histologie:
Zur Untersuchung gelangen 2 kleine Gewebsstücke, die jeweils Muscularis propria mit mehreren Tumorzellnestern enthalten. Die mäßig differenzierten Zellen ordnen sich nur andeutungsweise zu drüsigen Strukturen. Überall findet man eine stark entzündliche Umgebungsreaktion.

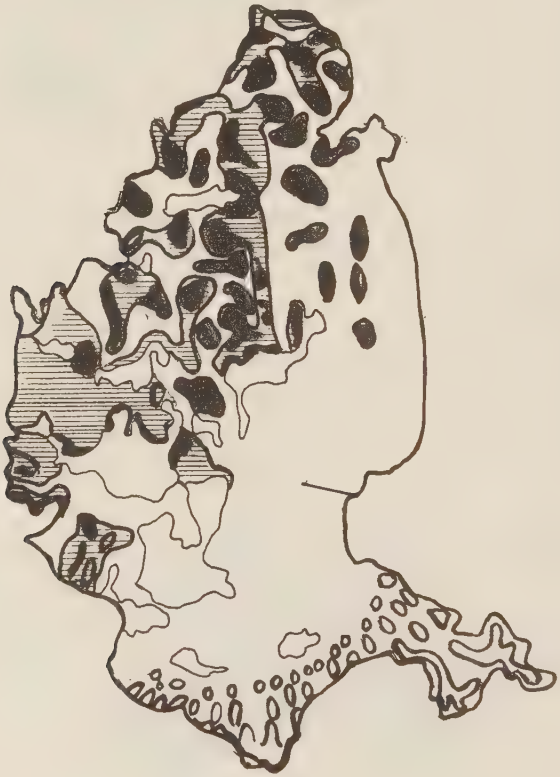
Autoradiographie:
Die markierten Zellen weisen eine nur schwache Silberkorndichte auf, lassen sich aber wegen der niedrigen Hintergrundmarkierung deutlich von den nicht markierten unterscheiden. Sie sind ohne erkennbares Muster und ohne besondere Anhäufungen über die Tumorabschnitte verteilt.

Strichzählung: $\overline{L.I.}$ = 557/3389 = 0,164

Ulzeriertes, infiltrierendes Adenokarzinom des Rectums, Dukes B.

$\overline{L.I.}_S$ = 85/970 = 0,088

$\overline{L.I.}_T$ = 695/4672 = 0,148



1mm

H.H., 54J., ♀
Co8

Pat.: H.H., 54, w. Co 8

Klinik:

Seit 2 Jahren verstärkte Blähungen, seit 6 Monaten gelegentlich braun - rötlichen Stuhl mit Blutbeimengungen, seit 1o Tagen häufiger Stuhldrang (3 - 4/ Tag) mit Blut und Schleim vermischt, leichter ziehender Schmerz hinter dem Steißbein. Kontinenzerhaltende Resektion des rectosigmoidalen Übergangs.

Diagnose:

Ulzeriertes, infiltrierendes Adenokarzinom des Rectums, Dukes B.

Histologie:

Die angeschnittene Rektumschleimhaut ohne Zellatypien zeigt an einer Stelle - wahrscheinlich artifiziell durch tangentiale Orientierung der Oberfläche - geschlängelte Drüsenschläuche. Nicht deutlich abgrenzbar sind Muscularis mucosae und die Submucosa. Erst die angrenzende Muscularis propria ist - wegen einiger Artefakte unzusammenhängend - mit Tumornestern durchsetzt. Diese erscheinen teils lobulär und drüsenartig, vorwiegend aber solide mit Zellnekrosen im Zentrum, selten jedoch mit wirklicher Lumenbildung. Es zeigt sich eine ausgeprägte Kernpolymorphie.

Autoradiographie:

1. Schleimhaut: Die tumornahe Schleimhaut weist eine basal betonte Markierung auf.
   Strichzählung: $\overline{L.I.}$ = 85/970 = 0,088

2. Tumor: Im Tumorgebiet fällt auf, daß sich die markierten Zellen mit hoher Silberkorndichte bevorzugt am Rande des Präparates befinden. In den intramuralen Tumornestern ist der L.I. annähernd gleichmäßig hoch. Intraepithelial bevorzugt die Markierung teils die basale Schicht, erreicht aber teils auch die zentralen, nekrosenahen Stellen.
   Strichzählung: $\overline{L.I.}$ = 695/4672 = 0,148

Gut bis mäßig differenziertes Adenokarzinom des Sigma, Dukes D.

$\overline{L.I.}$ = 265/7649 = 0,035

1mm

W.G.,72J.,♂
Co9

Pat. W.G., 72, m. Co 9

Klinik:
4 Monate präoperativ wechselhafter Stuhlgang mit Schmerzen, Blut- und Schleimauflagerungen. Röntgenologisch nachgewiesene starke Stenosierung im rectosigmoidalen Übergang. Hemikolektomie links.

Diagnose:
Gut bis mäßig differenziertes Adenokarzinom des Sigma, Dukes D.

Histologie:
Im Schnitt erkennt man zahlreiche, gut differenzierte Tumorbezirke in glatter Muskulatur. Das Zellbild ist meist ruhig, stellenweise jedoch auch mit polymorphen Zellen durchsetzt. Die Zellkerne zeigen sehr unterschiedlichen Chromatingehalt von bläschenartig hellem bis dunkel - hyperchromatischem Aussehen. In den Drüsenlumina kumulieren abgeschilferte und pyknotische Zellen. Das Präparat enthält randständig einen kleinen Herd von Koagulationsnekrose. Angrenzende Drüsen zeigen nekroseseitig Zelluntergang und Auflösung der Tumorstruktur. In der PAS - Färbung stellt sich in den Drüsenlumina angedeutet Schleim dar.

Autoradiographie:
Im gesamten Präparat ist der Markierungsindex auffallend niedrig. Die wenigen markierten Zellen haben durchwegs, also auch am Präparatrand, eine niedrige Silberkorndichte; Wegen des sehr geringen Nulleffektes der Emulsion lassen sich auch Zellkerne mit wenigen Silberkörnern erfassen. Die Verteilung der markierten Zellen über das Präparat ist diffus, auch das nekrosenahe Tumorparenchym ist nicht ausgespart.
Strichzählung: $\overline{L.I.} = 265/7649 = 0{,}035$
Hyperchromatische Zellkerne sind praktisch nie markiert. Eine Zählung unter Ausschluß dieser Zellkerne ergibt einen geringfügigen höheren L.I. ! 74/1689 = 0,044

Infiltrierendes, mäßig differenziertes Adenokarzinom am rectosigmoidalen Übergang, Dukes C.

Pat. R.H., 54, w. Co 11

Klinik:

Seit 1 Jahr Schmerzen bei der Defäkation, manchmal helles Blut auf dem Stuhl, Bleistiftstuhl und Diarrhöen im Wechsel. Bei der Rektoskopie stellt sich in lo cm Höhe ein zirkulär wachsender Tumor dar. Anteriore Rektumresektion und Anlage eines doppelläufigen Transversumanus.

Diagnose:
Infiltrierendes, mäßig differenziertes Adenokarzinom am rectosigmoidalen Übergang, Dukes C.

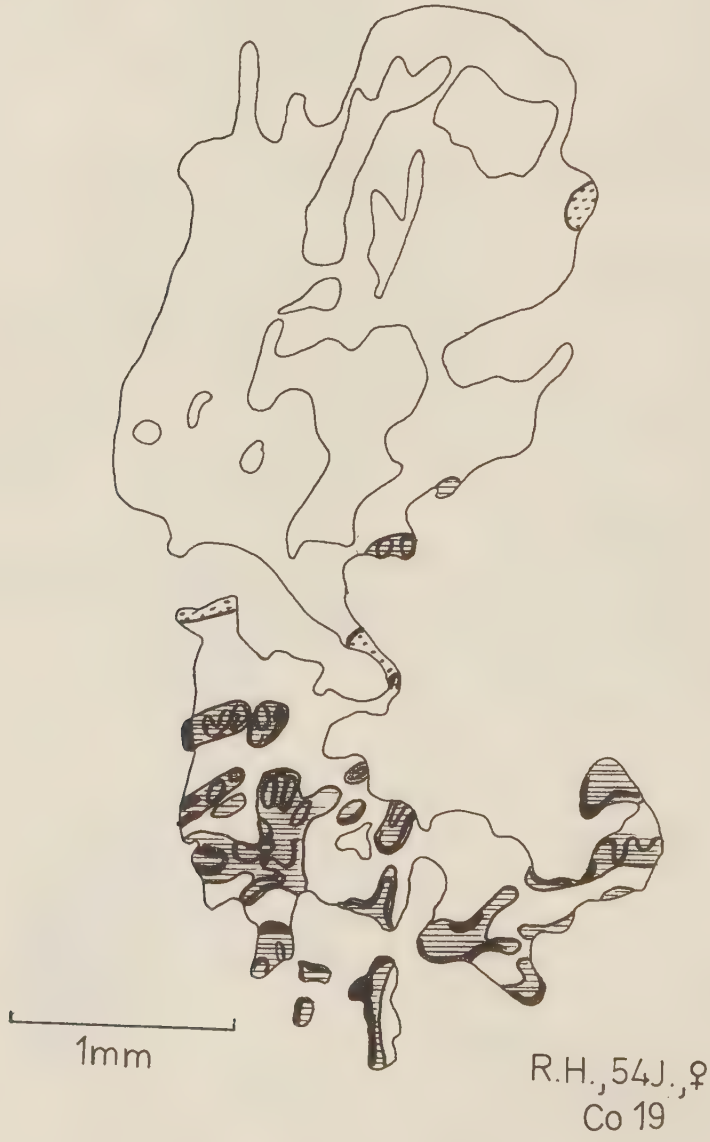
Histologie:
An 2 Stellen sind kleine Abschnitte normaler Schleimhaut getroffen. In der Muscularis propria sind große Tumorbezirke und zahlreiche Tumorzellnester angeschnitten mit hochgradig atypischen Drüsenformationen. Die Tumorzellen zeigen z.T. ausgeprägte Hyperchromasie und starke Polymorphie. Muscularis und Tumorbezirke sind von Entzündungszellen durchsetzt.

Autoradiographie:
Der Markierungsindex ist relativ niedrig, die markierten Zellen liegen oft in Gruppen zusammen. Überdurchschnittlich hoch markierte Stellen fallen nicht auf.

Strichzählung: $\overline{L.I.}$ = 503/7788 = 0,065

Lokalrezidiv eines rektosigmoidalen Adenokarzinoms mit partiell nekrotischen, mäßig differenzierten Tumorinfiltraten, Dukes C.

L.I. = 968/7278 = 0,133



Pat.: R.H., 54, w. Co 19

Klinik:
3 Monate nach der Resektion des vorstehend beschriebenen Falles (Co 11), nach Komplikationen bei der Wundheilung durch multiple Abszesse im Unterbauch, stellt sich bei der Kontrollrektoskopie ein lokales Karzinomrezidiv an der Anastomosenstelle dar. Rezidivoperation und Anlage eines endständigen Transversumanus.

Diagnose:
Lokalrezidiv eines rektosigmoidalen Adenokarzinoms mit partiell nekrotischen, mäßig differenzierten Tumorinfiltraten.

Histologie:
Von der Darmwand ist nur Muscularis getroffen. Im unteren Teil des Präparates liegen im von Entzündungszellen infiltrierten Stroma Tumornester mit drüsenähnlich angeordneten Karzinomzellen, die eine mittelschwere Kernpolymorphie aufweisen. An einigen Stellen deuten stark pyknotische Zellen auf nekrotischen Zelluntergang hin. Die Morphologie dieses Lokalrezidivs entspricht im wesentlichen der des ursprünglichen resezierten Tumors (Co 11).

Autoradiographie:
Die Silberkorndichte ist vor allem am Präparatrand sehr hoch, der L.I. jedoch auch im Inneren nicht geringer als am Rand. Der Markierungsindex ist deutlich höher als im ursprünglich resezierten Tumor.
Gesamtauszählung: $\overline{L.I.}$ = 968/7278 = 0,133

Polypöses, exulzerierendes Adenokarzinom des Sigma, Dukes B.

$\overline{L.I.}_S = 34/749 = 0{,}045$

$\overline{L.I.}_T = 160/1729 = 0{,}093$

1mm

M.J., 58J., ♀
Co 12

Pat.: M.J., 58, w. Co 12

Klinik:

Seit einem Monat zunehmende Stuhlverhaltung, Meteorismus und Blähung des Bauches; es tastet sich eine fragliche Resistenz im rechten Unterbauch mit diskretem Druckschmerz, Subileus. Bei der Koloskopie findet sich in 35 cm Höhe ein fast vollständig das Lumen obliterierender Tumor. Hemikolektomie mit Anlegen eines Anus praeternaturalis.

Diagnose:

Polypöses, exulzerierendes Adenokarzinom des Sigma, Dukes B.

Histologie:

Am rechten Präparatrand sieht man die Anschnitte von einigen, möglicherweise schnittbedingt verkürzten Schleimhautkrypten, darunter deutlich die Muscularis mucosae. In der Submucosa befinden sich Tumorzellverbände mit angedeuteter Drüsenstruktur ; kleinere Zellaggregate und dissoziiert wachsende Zellen dringen bis unmittelbar an die Muscularis propria vor. Diese selbst ist frei von Tumor, ebenso die zahlreichen radiär verlaufenden Lymphbahnen in Begleitung der Kapillaren.

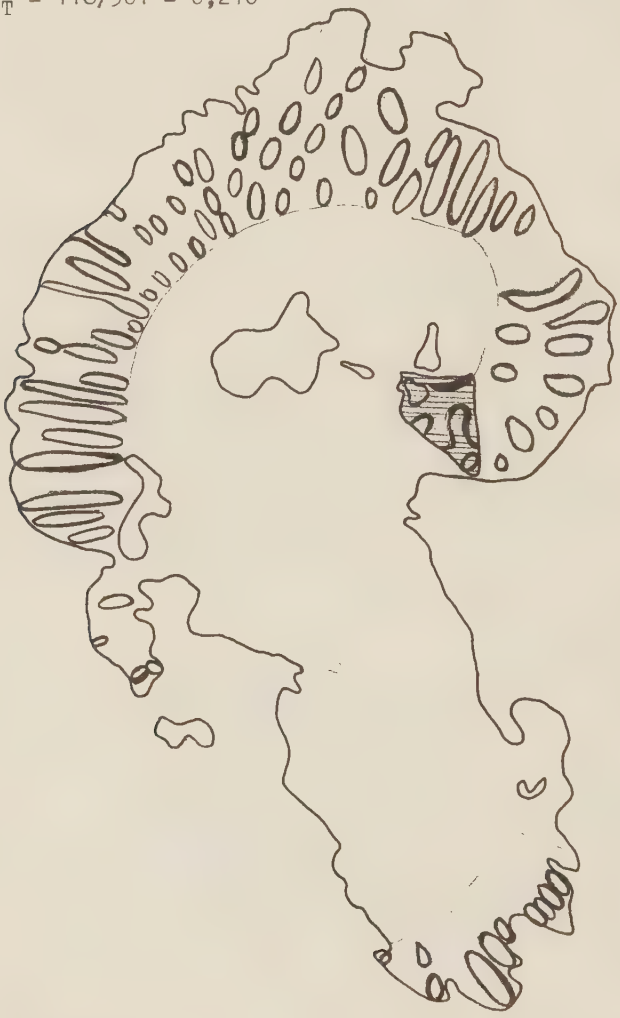
Autoradiographie:

1. Schleimhaut: In der Schleimhaut sieht man angedeutet basale Betonung der markierten Zellen. Eine sichere Beurteilung ist wegen der Unvollständigkeit der getroffenen Krypten nicht möglich.
   Kryptenzählung: $\overline{L.I.} = 34/749 = 0{,}045$
2. Tumor: Die markierten Zellen zeigen überall gleichermaßen niedrige Silberkorndichte. Die Verteilung läßt keine lokalen Unterschiede erkennen.
   Gesamtauszählung: $\overline{L.I.} = 160/1729 = 0{,}093$

Papilläres, infiltrierendes Adenokarzinom des Rectums, Dukes B

$\overline{L.I.}_S$ = 958/8222 = 0,117

$\overline{L.I.}_T$ = 118/561 = 0,210



1mm

J.H., 71J., ♂
Co 14

Pat.:J.H., 71, m. Co 14

Klinik:
Seit etwa einem Jahr ständig leichter Stuhldrang, dunkles Blut im Stuhl und Blähungen. Bei der Rektoskopie findet sich ein stenosierender, exulzerierter Tumor in 13 cm Höhe. Anteriore Rektumresektion.

Diagnose:
Papilläres, infiltrierendes Adenokarzinom des Rectum, Dukes B.

Histologie:
Zwischen den überwiegend längs angeschnittenen Krypten der Schleimhaut mit reichlich Becherzellen finden sich vermehrt Entzündungszellinfiltrate. An einer Stelle geht die Schleimhaut in einen kleinen Herd von Tumorgewebe über. Hier ist das Zellbild atypisch, polymorph. Die Tumorzellen sind mehrschichtig gelagert. In den angedeuteten Drüsenlumina liegen zahlreiche pyknotische Abschilferungszellen.

Autoradiographie:

1. Schleimhaut: Wie bei der normalen Schleimhaut befinden sich auch hier die markierten Zellen bis auf wenige Ausnahmen im basalen Anteil der Krypten.
   Kryptenzählung: $\overline{L.I.} = 958/8222 = 0,117$
   $L.I._{max} = 29/63 = 0,315$
2. Tumor: Der nur kleine Tumorbezirk enthält deutlich markierte Zellen. Die Silberkorndichte weicht hier nur geringfügig von der benachbarten Schleimhaut ab. Die markierten Zellen sind herdförmig konzentriert, eine Beziehung zu bestimmten Umgebungsstrukturen läßt sich nicht feststellen.
   Gesamtzählung: $\overline{L.I.} = 118/561 = 0,210$

Infiltrierendes, adenopapilläres Karzinom im Sigma, Dukes B.

L.I. = 596/3613 = 0,165

1mm

G.M., 68 J., ♀
Co 16

Pat.: G.M., 68, w. Co 16

Klinik:
Seit der Jugend Stuhlunregelmäßigkeiten, jetzt mit Blutbeimengungen. Nach Diagnostik Sigmaresektion.

Diagnose:
Infiltrierendes, adenopapilläres Karzinom im Sigma, Dukes B.

Histologie:
Im Präparat sieht man Tumorgewebe in glatter Muskulatur, Schleimhaut ist nicht getroffen. In den adenopapillär strukturierten Tumoranteilen herrscht großenteils ein regelmäßiges Zellbild vor. Das z.T. hochzylindrische Tumorepithel wird bei erweiterten degenerativen Drüsen kubisch bis flach. In den Lumina der angedeuteten Drüsenschläuche liegen häufig abgeschilferte, pyknotische Tumor- aber auch Entzündungszellen. Die PAS - Färbung läßt an einigen Stellen angedeutet minimale Schleimbildung erkennen.

Autoradiographie:
Die Silberkorndichte ist mit geringen Abstufungen überall auffallend hoch. Bereits bei schwacher Vergrößerung fällt daher eine sehr ungleiche, herdförmige Verteilung markierter Zellen auf in unmittelbarer Nachbarschaft zu fast stummen Bezirken, die allerdings auch einzelne intensiv markierte Zellen enthalten. Der lokale L.I. kann daher gegenüber dem $\overline{L.I.}$ wesentlich erhöht oder erniedrigt sein (A: L.I. = 0,304; B: L.I. = 0,165; D: L.I. = 0,054). In A, C, E sind die markierten Zellen gleichmäßig verteilt. Der am Präparatrand gelegene Herd B weist einen besonders deutlichen, abrupten Übergang von hochmarkierten zu fast stummen Bezirken auf.

Strich-/ Gesamtzählung: $\overline{L.I.}$ = 596/3613 = 0,165

Ulzerierendes, infiltrierendes Adenokarzinom des Rectum, Dukes C.

$\overline{L.I.}_S$ = 94/1020 = 0,092

$\overline{L.I.}_T$ = 578/3124 = 0,185

1mm

E.T. 66J., ♀
Co 17

Pat.: E.T., 66,w. Co 17

Klinik:

Seit 4 Monaten Blutbeimengungen im Stuhl und Tenesmen; Gewichtsverlust von 2 kg in den letzten 2 Monaten. Bei der Rektoskopie findet sich in 9 cm Höhe ein exophytischer, stenosierend wachsender Tumor. Abdominoperineale Rectumexstirpation mit Anlegen eines Anus praeternaturalis.

Diagnose:

Ulzerierendes, infiltrierendes Adenokarzinom des Rectums, Dukes C.

Histologie:

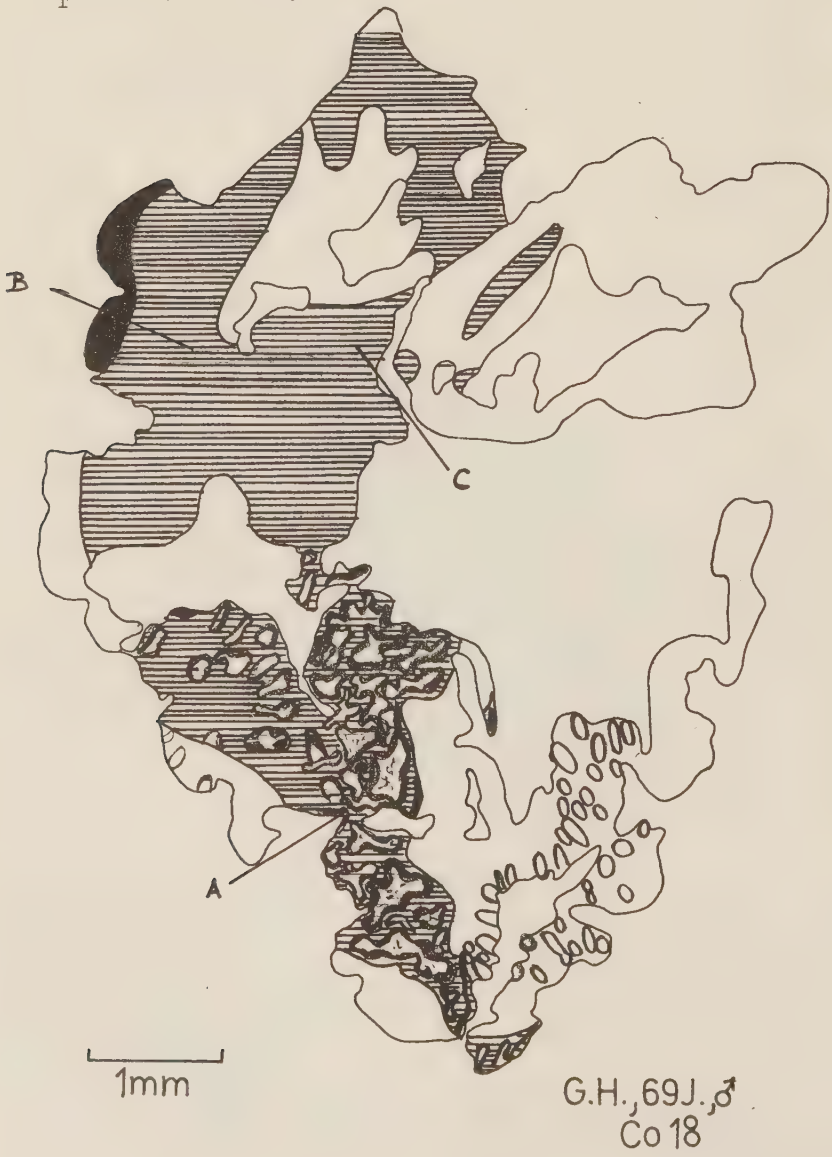
Unter der längs getroffenen Mucosa ist bis tief in die Muscularis propria eingedrungenes Tumorgewebe erkennbar. Das Zellbild ist überall deutlich polymorph. In den Lumina der angedeuteten Drüsenstrukturen finden sich oft dicht gepackt abgeschilferte Zellen. Das tumorös infiltrierte Muskelgewebe zeigt eine deutliche, entzündliche Abwehrreaktion. Vereinzelt liegen auch Tumorzellnester im angeschnittenen subserösen Bindegewebe, ohne daß eine nennenswerte Umgebungsreaktion zu erkennen ist.

Autoradiographie:

1. Schleimhaut: Mit Ausnahme einzelner Stellen, wo diskrete markierte Zellen bis an die lumenseitige Schleimhautoberfläche vordringen, ist die Verteilung der markierten Zellen normal, d.h. auf die basalen 2/3 der Krypten beschränkt.
   Strichzählung: $\overline{L.I.} = 94/1020 = 0,092$
   $L.I._{max} = 51/191 = 0,267$
2. Tumor : Die markierten Zellen verteilen sich regellos im Tumorgewebe ohne besondere Anhäufungen. An der " Infiltrationsfront " findet sich bei gezielter Auszählung ebenfalls keine Erhöhung des Markierungsindex. Die bereits transmural in das subseröse Bindegewebe vorgedrungenen Tumorzellnester haben im Durchschnitt (bei Totalauszählung) einen L.I. von 0,185. Einzelne Herde sind unmarkiert, während in anderen der L.I. bis auf 0,279 ansteigt.
   Strichzählung: $\overline{L.I.} = 578/3124 = 0,185$

Hochdifferenziertes, z.T. papilläres, teilweise verschleimendes Adenokarzinom des Colon ascendens, Dukes C.

$\overline{L.I.}_S$ = 309/2247 = 0,138
$\overline{L.I.}_T$ = 1914/7639 = 0,251



Pat.: G.H., 69, m. Co 18

Klinik:

Anamnestisch seit Wochen Obstipation und starke Gewichtsabnahme. Bei der Untersuchung ist im rechten Mittelbauch ein faustgroßer, knolliger, derber Tumor zu tasten. Rechte Hemikolektomie.

Diagnose:

Hochdifferenziertes, z.T. papilläres, teilweise verschleimendes Adenokarzinom des Colon ascendens, Dukes C.

Histologie:

Die nur rudimentär getroffene Schleimhaut bricht an einer Stelle abrupt ab und geht über in atypisches, papilläres Drüsenepithel (A), das die Submucosa und die Muscularis propria dicht infiltriert. Hier findet sich ein vergleichsweise ruhiges Zellbild und in der PAS - Färbung keine Schleimbildung. In den Lumina reichlich Zellschutt. Das Präparat enthält ferner große Abschnitte eines strukturlosen medullären Tumors mit gleichmäßigen, runden Siegelringzellen. Dieser Anteil (B) bildet an einer Stelle eine nekrotische Oberfläche, im übrigen ist seine Lage infolge der Verwerfung des Präparates schwer zu beurteilen. In der PAS - Färbung wird deutlich, daß ein abgegrenzter Teil des medullären Tumors Siegelringzellen mit monozellulärer Verschleimung enthält, während andere Teile (C) des anaplastischen Tumors ohne Schleimbildung sind.

Autoradiographie:

1. Schleimhaut: Eine Beurteilung ist nur schwer möglich, da die Schleimhaut nur spärlich getroffen ist. Eine basale Betonung markierter Zellen erscheint wahrscheinlich. Der Markierungsindex liegt möglicherweise deshalb etwas hoch, weil überwiegend basale Schichten getroffen sind.
   Kryptenzählung: $\overline{L.I.}$ = 309/2247 = 0,138
2. Tumor: In allen Tumoranteilen findet sich ein hoher Markierungsindex, die Silberkorndichte ist überall gleich hoch. Im adenoidpapillären Tumorabschnitt (A)

Co 18

sind die markierten Zellen häufig in Gruppen gelagert, an Stellen polypoider Auffaltungen vermehrt, und bis in die oberflächlichen Schichten reichend. Der L.I. dieses Abschnittes ist etwas höher als der durchschnittliche $\overline{L.I.}$ des gesamten untersuchten Tumors.

Die medullären Anteile weisen zusammen einen etwas niedrigeren $\overline{L.I.}$ auf als die adenoid - papillären Gebiete. Der verschleimende Anteil (B) hat ebenfalls einen geringen lokalen L.I., während der nicht verschleimende, kleinere Teil (C) mit einem L.I. von 0,300 deutlich höher als alle lokalen und der $\overline{L.I.}$ markiert ist.

Das Markierungsbild im verschleimenden Anteil zeichnet sich zudem durch zwei Besonderheiten aus. Zum einen ergibt sich ein angedeutetes Markierungsmuster dadurch, daß markierte Zellen bevorzugt in unmittelbar perikapillärer Lage angeordnet sind. Zum anderen nehmen an der Proliferation auch Zellen teil, die starke Verschleimung bis hin zum typischen Bild der Siegelringzelle aufweisen.

Strichzählung des Gesamttumors: $\overline{L.I.}$ = 1914/7639 =0,251

- adenoid - papillären Anteils A :

  $\overline{L.I.}_A$ = 964/3586 = 0,271

  des verschleimenden medullären Anteils B:

  $\overline{L.I.}_B$ = 747/3377 = 0,221

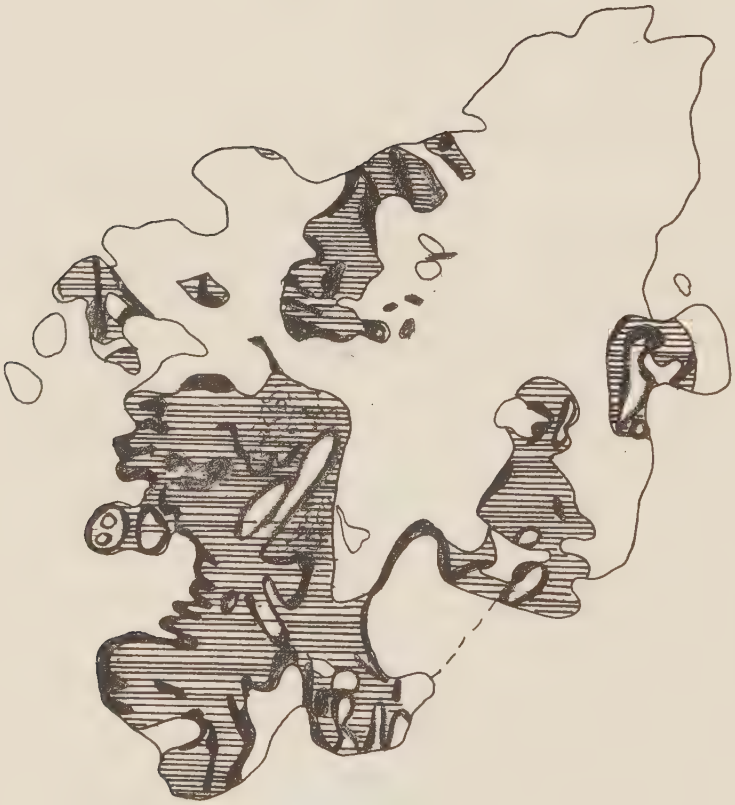
  des nicht verschleimenden medullären Anteils C: $\overline{L.I.}_C$ = 203/676 = 0,300

  des medullären Anteils B + C :

  $\overline{L.I.}$ = 950/4053 = 0,234

Infiltrierendes, verschleimendes Adenokarzinom des Sigma, Dukes B.

$\overline{L.I.}$ = 619/5981 = 0,103



1mm

K.E., 63J., ♀
Co 20

Pat.: K.E., 63, w. Co 2o

Klinik:
Seit 3 - 4 Monaten wird über "Haemorrhoidalbeschwerden " geklagt, seit 2 Monaten außerdem über Blut- und Schleimabgang sowie Schmerzen im linken Unterbauch. Gewichtsabnahme im letzten Jahr insgesamt 3,5 kg. Sigmaresektion, partielle Jejuno - Ileoresektion.

Diagnose:
Infiltrierendes, verschleimendes Adenokarzinom des Sigma, Dukes B.

Histologie:
Getroffen ist vorwiegend papillär gebautes Tumorgewebe eines teilweise stark verschleimenden Adenokarzinoms, dasdie Muscularis der Darmwand infiltriert hat. Das Zellbild ist ruhig, die Zellen liegen meist mehrschichtig übereinander. Daneben sieht man auch Herde mit ausgedehnterem Untergang von Drüsenschläuchen und dadurch bedingter Zerstörung der Struktur. In diesen Gebieten häufen sich die Schleimablagerungen gelegentlich zu größeren Schleimseen.

Autoradiographie:
Der Markierungsindex des Tumorgewebes ist insgesamt niedrig, die Silberkorndichte jedoch durchwegs hoch. Im mehrschichtigen papillären Abschnitt liegen vereinzelt Zellen auch an der Lumenoberfläche. Es finden sich einige Zellgruppen mit hohem lokalen L.I. Am Übergang des Tumors zur nicht befallenen Muskulatur ($\hat{=}$ Infiltrationsfront) fallen vermehrt markierte Zellen auf.

Strich-/ Gesamtzählung: L.I. = 619/5981 = 0,103

Z.T. drüsiges, z.T. anaplastisches Adenokarzinom des Sigma, Dukes B.

$\overline{L.I.}_S$ = 856/5103 = 0,168 $\overline{L.I.}_T$ = 72/1128 = 0,068

1mm

G.M., 76J. ♀
Co22

Pat.: G.M., 76, w. Co 22

Klinik:

Seit 9 Monaten Obstipation, hin und wieder Auflagerungen von hellrotem Blut. Jetzt seit 1 Woche Subileus. Gewichtsabnahme von 2 kg in 3 Monaten. Kolonkontrasteinlauf und Koloskopie: Stenose in 30 cm Höhe.Hemikolektomie.

Diagnose:

Adenoides, z.T. anaplastisches Adenokarzinom des Sigma, Dukes B.

Histologie:

An zwei Stellen ist "adjacent mucosa" mit Auflagerungen und vermehrter Infiltration von Rundzellen getroffen; die Schleimhautkrypten erscheinen verkürzt, die Muscularis mucosae ist nicht durchgehend erhalten. In der Submucosa und der Muscularis propria liegt teils drüsenartiges Tumorgewebe mit vorwiegend einschichtigen Formationen und ruhigem Zellbild. Etwa in Präparatmitte erfolgt ein Strukturübergang zu mehr anaplastischem Tumorgewebe mit unregelmäßigen, kleinen Zellverbänden, die auch starke Zellkernpolymorphien aufweisen. Drüsenstrukturen sind hier kaum zu erkennen.

Autoradiographie:

Die markierten Zellen der Schleimhaut haben einen hohen MGC und sind überwiegend in den basalen 2/3 der Krypten lokalisiert. Vereinzelt erreichen die markierten Zellen jedoch auch die Lumenoberfläche.

Kryptenzählung: $\overline{L.I.} = 856/5103 = 0,168$

$L.I._{max.} = 27/57 = 0,321$

Die im adenoiden Tumoranteil spärlich eingestreuten markierten Zellen sind regellos verteilt. Der MGC ist hier geringer als in der Schleimhaut. Meist liegen die Zellkerne einzeln, stellenweise jedoch auch paarweise beieinander. Der regionale LI ist mit 0,050 niedriger als im gesamten Tumordurchschnitt.

Strich-/ Gesamtzählung: $\overline{L.I.} = 72/1128 = 0,064$

Mäßig differenziertes, ulzeriertes Adenokarzinom des Colon descendens, Dukes D.

$\overline{L.I.}_S$ = 108/946 = 0,114

$\overline{L.I.}_T$ = 3119/14980 = 0,208

Z.W.,70J.,♂
Co23

Pat.: Z.W., 7o, m. Co 23

Klinik:

Seit ungefähr einem Jahr Schmerzen im Kreuzbereich sowie eine Gewichtsabnahme von 15 kg, Inappetenz, Stuhlunregelmäßigkeiten; Klinisch wird ein Tumor im Colon descendens abgeklärt. Linke Hemikolektomie.

Diagnose:

Mäßig differenziertes, ulzeriertes Adenokarzinom des Colon descendens, Dukes D.

Histologie:

Im Präparat sind sämtliche Wandschichten getroffen. Etwas mehr als die Hälfte der Oberfläche wird von normaler Schleimhaut bedeckt mit teils längs, teils quer getroffenen Krypten und reichlich Becherzellen (PAS); darunter deutlich abgrenzbar die Muscularis mucosae. Ebenfalls getroffen ist der abrupte Abbruch der Schleimhaut mit Übergang in ein differenziertes adenoides Tumorgewebe (A). Hier ruhiges Zellbild mit erst beginnender Kernpolymorphie, meist mehrschichtig gelagerte Zellen, in den Lumina wenige abgeschilferte, nekrotische Zellen. An ein paar Stellen bereits Auflösung der Drüsenstrukturen und Übergang in anaplastisches Tumorgewebe. In das lockere, gefäßreiche Bindegewebe der Submucosa sind zahlreiche Tumorzellnester eingestreut, die klein und solide bis cribriform sind. Ebenfalls submucös findet sich ein größerer Herd von gedrängten Zellaggregaten, die ausgesprochen trabekulär gebaut sind (B). Die Kernpolymorphie ist deutlich. Am unteren Präparatrand, die Submucosa und Muscularis infiltrierend, findet sich ein Tumorherd mit teils angedeutet drüsiger, sonst vorwiegend cribriformer Struktur. (C) In der Muscularis propria ordnen sich solide, z.T. auch cribriforme Tumorzapfen unterschiedlicher Größe entlang des die Muskelwandschichten radial durchsetzenden Lymphsystems an. Die Tumorzellen dieser Lymphangiosis carcinomatosa sind ebenfalls polymorph. Teilweise wird zur Muscularis hin noch ein kleiner Randspalt und die endotheliale Auskleidung der ausgegossenen Gefäße sichtbar. Eine ähnliche Struktur weisen Tumorzellnester auf, die bereits subserös angelangt sind.

Co 23

Autoradiographie:

1. Schleimhaut: Es findet sich eine normale "adjacent mucosa " mit basaler Anordnung der markierten Zellen.
   Strichzählung: $\overline{L.I.}$ = 108/946 = 0,114
   $L.I._{max}$ = 22/94 = 0,234

2. Tumor: Die differenzierte Auswertung der einzelnen Tumorabschnitte ergibt folgendes Bild:
   Strich-/Gesamtzählung: $\overline{L.I.}$ = 3119/14980 = 0,208
   Im adenoiden Anteil (A) ist die Verteilung markierter Zellen im allgemeinen regellos; einige fokale Anhäufungen markierter Zellen finden sich am ehesten zum Darmlumen hin. $L.I._A$ = 718/3176 = 0,226 und entspricht in etwa dem Präparatdurchschnitt.
   Der Tumorbefall der Submucosa ist weniger einheitlich markiert. Der größere Herd in (B) zeigt eine Randbetonung der Markierung, bedingt durch eine fokal höhere Silberkorndichte. Der L.I. im ganzen Herd liegt mit $L.I._B$ = 440/1309 = 0,336 deutlich über dem Präparatdurchschnitt. In den übrigen submukös verteilten Zellverbänden schwankt der L.I. zwischen 0,167 und 0,313.

   Anteil (C) des Tumors ist schwach markiert, die markierten Zellen liegen in Gruppen zusammen und finden sich kaum am Übergang zur Muscularis. Der regionale L.I. ist niedrig: $L.I._C$ = 78/834 = 0,094.

   Die histologisch gleichförmigen Zellverbände der Lymphangiosis carcinomatosa (D) sind diffus von markierten Zellen durchsetzt, bei manchen erscheint die Verteilung angedeutet randbetont zu sein. Der L.I. weist zwischen den einzelnen Aggregaten Schwankungen von 0,155 - 0,533 auf, ohne daß eine Korrelation mit der Herdgröße besteht. Der durchschnittliche $L.I._D$ = 855/3272 = 0,261.
   Die subserösen Tumorzellnester (E) entsprechen histologisch und im Markierungsmuster den intramuralen Metastasen. Auch der regionale $L.I._E$ = 0,267 ist ähnlich hoch (Streubreite 0,125 - 0,393).

Infiltrativ wachsendes, z.T. papilläres Adenokarzinom des Rectum, Dukes B.

$\overline{L.I.}_S$ = 83/1193 = 0,069

$\overline{L.I.}_T$ = 792/3391 = 0,234

1mm

M.J., 68J., ♀
Co24

Pat.: M.J., 68, w. Co 24

Klinik:

Chronische Obstipation seit dem 20.Lebensjahr mit Laxantienabusus; seit 4 Monaten nachts unwillkürlicher Abgang von Schleim und Blut, sehr starke Blähungen, Abneigung gegen Wurst und fette Speisen. Diagnose eines Rectumtumors und anteriore Rektumresektion.

Diagnose:

Infiltrativ wachsendes, z.T. papilläres Adenokarzinom des Rectums, Dukes B.

Histologie:

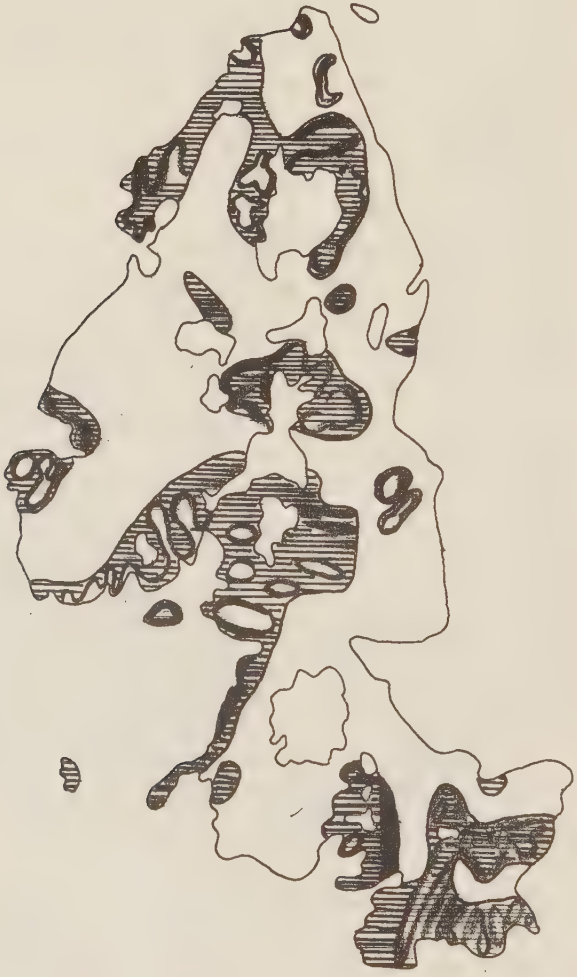
Man sieht einen Abschnitt von normaler Schleimhaut mit teils längs, teils quer getroffenen Krypten, die reichlich Becherzellen (PAS) enthalten; darunter deutlich abgrenzbar die Muscularis mucosae. In der Submucosa viele Gefäßanschnitte und Lymphspalten. Hier und in der Muscularis propria findet sich Tumorgewebe mit papillären Strukturen, in deren Lumina viel Zellschutt liegt. Die äußerste Epithelschicht wird meist noch von zylindrischen Zellen gebildet, in den papillären Auffaltungen herrscht Kernpolymorphie vor. An ein paar Stellen Auflösung der Zellstrukturen und nekrotischer Zellzerfall. Im Stroma des Tumors und am Übergang Tumor - Muskulatur reichlich entzündliche Abwehrinfiltration.

Autoradiographie:

1. Schleimhaut: In der "adjacent mucosa" zeigt sich eine deutliche basale Häufung markierter Zellen, der MGC ist mäßig hoch, der L.I.niedrig.
   Strichzählung: $\overline{L.I.}$ = 83/1193 = 0,069
   $L.I._{max}$ = 14/106 = 0,132
2. Tumor: Die markierten Zellen sind im allgemeinen diffus über die papillären Strukturen verteilt. Herdförmig lassen sich einige höher markierte Cluster und relativ stumme Bezirke ausmachen. Unabhängig davon werden große und z.T. abrupte Unterschiede im MGC beobachtet, und zwar nicht nur randnah. Der L.I. ist im Umfeld von Nekrosen scheinbar etwas geringer, die markierten Zellen reichen aber bis an den Rand der Nekrose. Einzelne pränekrotische, abgeschilferte Zellen sind ebenfalls markiert.
   Strichzählung: $\overline{L.I.}$ = 792/3391 = 0,234

Gut differenziertes Adenokarzinom des Rectum, Dukes B.

L.I. = 1090/7082 = 0,154



1mm

W.M., 58J. ♀
Co26

Pat.: W.M., 58, w. Co 26

Klinik:

Seit Jahren bestehende Stuhlunregelmäßigkeiten, jetzt auch Blut- und Schleimbeimengung bei der Defäkation. Es wird klinisch ein Tumor im Rectum abgeklärt.

Diagnose:

Gut differenziertes Adenokarzinom des Rectum, Dukes B.

Histologie:

Das gut differenzierte Tumorgewebe in der Muscularis zeigt vorwiegend eine aufgelockerte, papilläre Struktur. Am Präparatrand links ist eventuell die Tumoroberfläche getroffen. Unten ist eine polypöse Wucherung des malignen Gewebes zu sehen. Das Zellbild ist überwiegend ruhig. Nur an einigen Stellen zeigen sich beginnend polymorphe Veränderungen der meist mehrschichtig gelagerten Zellen. Selten findet man abgeschilferte nekrotische Zellablagerungen.
In der Submucosa erkennt man vereinzelt Tumorzellnester. Im ganzen Präparat kaum nennenswerte Entzündungsreaktion. Im PAS - Präparat erkennt man in den in unterschiedlicher Dichte über das Tumorgewebe verteilten Becherzellen deutliche Schleimbildung.

Autoradiographie:

Im ganzen Präparat findet sich fast ausnahmslos ein hoher MGC ohne besondere Randbetonung. Wo die Mehrschichtigkeit der Zellen auf papilläre Auffaltung hinweist, nimmt die Silberkorndichte allerdings stark ab. Die markierten Zellkerne der Tumorschläuche liegen, teilweise in Gruppen zusammen, bevorzugt nahe der basalen Schichten des Tumorepithels. Vereinzelt sind auch abgeschilferte Zellkerne markiert.

Strich- / Gesamtzählung: $\overline{L.I.}$ = 1090/7082 = 0,154

Infiltrierendes Adenokarzinom des Colon transversum, Dukes B.

$\overline{L.I.}$ = 2348/9489 = 0,247

1mm

Z.R., 64J., ♂
Co27

Pat.: Z.R., 64,m. Co 27

Klinik:

Seit 4 Monaten Blutauflagerungen im Stuhl, Obstipation, leichtes Druckgefühl im rechten Unterbauch. Gewichtsabnahme von 10 kg in 4 Wochen. Nach positivem Hämocculttest Kontrastmitteleinlauf, der multiple Polypen im Colon und einen stenosierenden Prozeß im Colon transversum aufdeckt. Hemikolektomie rechts mit Ileotransversostomie.

Diagnose:

Differenziertes infiltrierendes Adenokarzinom des Colon transversum, Dukes B.

Histologie:

Anschnitt von dicht gelagerten, tubulär gebautem Tumorgewebe in der Muscularis. Die angedeutet polymorphen Zellen liegen vielfach in mehreren Schichten mit beginnender papillärer Auffaltung. Man sieht wenig Zelluntergang, an einigen Stellen scheint die Oberfläche (?) ulzeriert zu sein. Der Übergang Tumor-/ Muskelgewebe ist nicht scharf. Die Drüsenstrukturen lösen sich hier auf, das Zellbild wird unruhig. Einzelne infiltrierende Zellen und Zellverbände bilden die "Infiltrationsfront" zur Muscularis hin. An einigen Stellen mäßige bis deutliche Entzündungsinfiltration, jedoch nicht vermehrt an der Tumorgrenze zur Muskulatur hin.

Autoradiographie:

In diesem Präparat stellt sich ein deutlicher Randeffekt dar, der wohl technisch bedingt ist. Bevorzugt markiert ist die Zirkumferenz des Präparates, die an einigen Stellen jedoch einer reellen Oberfläche (zum Darmlumen hin) entspricht. Man stellt im Durchschnitt einen rapiden Abfall der Silberkorndichte und z.T. des L.I. nach innen fest. (L.I. am Präparatrand: 0,337). Einige Herde mit höherer Silberkorndichte finden sich jedoch auch in der Tiefe. An der Infiltrationsfront zeigt sich meist ein durchschnittlicher L.I., einzelne Tumorzellnester haben überdurchschnittliche Werte bis max. 0,390.

Strichzählung: $\overline{L.I.}$ = 2348/9489 = 0,247

. DISKUSSION

.1. Normale Schleimhaut des Colon ("adjacent mucosa ").

.1.1. Histologie

In der vorliegenden Arbeit wurde, soweit in den einzelnen Präparaten getroffen, Schleimhaut untersucht, die sich in unmittelbarer Nähe zu tumorösem Gewebe befand. Sie wird in der Literatur als "adjacent mucosa" bezeichnet und ist histomorphologisch nicht verändert. (3,4,8,11,34).
Die Mucosa des Dickdarmes ist in den einzelnen Abschnitten histologisch einheitlich. Die dicht stehenden Krypten werden von einschichtigem, hochprismatischen Zylinderepithel ausgekleidet. Zotten fehlen. Typisch sind die zahlreichen Becherzellen. Im Stroma zwischen den Krypten findet man Rundzellinfiltrate. Die Grenze zur Tunica submucosa bildet die Muscularis mucosae. (59)
In der Submucosa finden sich neben dem verschieblichen Bindegewebe Fettgewebsläppchen, der vegetative Nervenplexus Meissner, lymphatische Zellen und inkonstante Lymphzellaggregationen sowie die erste drainierende Lymphstation, die ringförmig angeordnet ist. Somit ist die Muscularis mucosae für die Beurteilung einer malignen Infiltration im Colon die biologisch entscheidende Grenze. Nach Infiltration der Submucosa ist eine lymphogene Metastasierung karzinomatöser Zellen möglich.(21).

Die Muscularis propria besteht aus einer inneren Ring- und einer äußeren Längsmuskelschicht, die in 3 Tänien zusammengefaßt ist. Sie lassen sich in unseren Präparaten meist nicht unterscheiden. In ihr ist der Nervenplexus Auerbach enthalten (59).

.1.2. Proliferationskinetik

Das Schleimhautepithel des Colon gehört zu den Wechselgeweben des menschlichen Körpers. Die Neubildung der

Epithel- und Becherzellen erfolgt in den basalen 2/3 der Krypten, wo sich die proliferierenden Zellen (≙ growth fraction) befinden (4/1o/11/32). Sie sind histologisch nicht von den nicht proliferierenden Zellen abgrenzbar. Von dort wandern die Zellen unter Ausdifferenzierung zur Lumenoberfläche und gehen dort schließlich unter Abschilferung verloren (32).

Zellneubildung und Zellverlust stehen im Gleichgewicht, d.h. das Gewebe befindet sich im steady - state (49).

Nach der Mitose - M - durchlaufen die Zellen der Wachstumsfraktion die präsynthetische G 1 - Phase des Zellzyklus. In der anschließenden S- Phase wird als Vorbereitung auf die Zellteilung die DNA des Zellkerns redupliziert, wobei u.a. die Purin - bzw.Pyrimidinbasen (z.B. Thymidin) eingebaut werden. Nach einer weiteren postsynthetischen Phase - G 2 - folgt die erneute Mitose (15/16/32).
Durch die kurzfristige in - vitro - Inkubation mit ^{3}H - TdR wird demnach der augenblickliche Anteil der DNA - synthetisierenden Zellen der growth fraction erfaßt. Aufwendige Verfahren, wie die sogenannte " Markierte Mitose - Methode ", die an die in - vivo - Applikation und fortlaufende Biopsierung gebunden sind, ermöglichen im Einzelfall auch eine Bestimmung der Zellzyklusphasen. Nach derartigen Untersuchungen von Lipkin et al. (32) beträgt die Zellzykluszeit t_c der Colonschleimhaut beim Menschen etwa 24 h. Auf die G 1 - Phase entfallen dabei 10 (-30) h, die S - Phase dauert 11 (-15)h, die G 2 - Phase 1 - 2 h sowie die M - Phase weniger als 1 h. Im Vergleich mit anderen menschlichen Geweben ist t_c der Colonschleimhaut wesentlich kürzer (t_c der Epidermis> 2oo h), jedoch proliferiert z.B. die Dünndarmschleimhaut schneller (14/49).

Proliferationskinetisch zeichnen sich steady - state - Gewebe durch eine annähernd rechteckige Altersverteilung der Zellen aus, d.h. die Häufigkeitsdichte ist überall

gleich bzw. die Aufenthaltswahrscheinlichkeit einer Zelle in einer bestimmten Zellzyklusphase ist proportional zu deren Dauer (49). Für die Wachstumsfraktion der Colonkrypte gilt daher

$$\overline{L.I.} = N_m / N = t_s / t_c \qquad (1)$$

Daraus leitet sich als weitere zellkinetische Größe ab die

$$\text{Stdl. Produktionsrate} = \overline{L.I.} / t_s \qquad (2)$$

sowie deren Reziprokwert, die

$$\text{Turnover - Zeit} = t_s / \overline{L.I.} \qquad (3)$$

Darunter versteht man die Zeit, innerhalb derer die Population eine Anzahl von Zellen produziert, die gleich der ursprünglichen Ausgangszahl ist. Die Turnover - Zeit entspricht t_c, wenn alle Zellen im Kompartiment proliferieren (growth fraction = 1), wie dies für die Wachstumsfraktion der Schleimhautkrypte der Fall ist. Aus den oben zitierten t_s und t_c errechnet sich für die Zellen der Wachstumsfraktion ein $L.I._{max} = 11/24 = 0,458$. Dieser Wert wird z.T. als $L.I._{max}$ im eigenen Patientengut auch annähernd erreicht, indem man besonders hoch markierte Kryptenanschnitte aus dem unteren Schleimhautdrittel auszählt. In Co 2 findet sich beispielsweise ein $L.I._{max}$ von 0,441.

Die ermittelten $\overline{L.I.}$ - Werte unserer Präparate liegen zwischen 0,043 und 0,168. Hieraus ergeben sich Turnover-Zeiten für die gesamte Krypte von 60 bis 233 h. Diese Werte müssen allerdings kritisch beurteilt werden, da manchmal nur Schleimhautfragmente ausgewertet werden konnten oder bei quer getroffener Schleimhaut die Kryptentiefe nicht bekannt ist.

In Tabelle 2 sind die Markierungsindices und die berechneten Umsatzzeiten zusammengefaßt. Wenn die Schleimhautkrypten in der gesamten Länge dargestellt waren,

wurde neben dem Durchschnittswert $\overline{L.I.}$ der $L.I._{max}$ bestimmt.

Nr.	Patient	$\overline{L.I.}$	Turnoverzeit (t_s / $\overline{L.I.}$)	$L.I._{max}$
Co 2	H.M., 54, w.	0,126	79,4 h	0,441
Co 3	S.K., 72, m.	0,067	149,3 h	0,164
Co 8	H.H., 54, w.	0,088	113,6 h	——
Co 11	R.H., 54, w.	0,043	232,6 h	0,142
Co 12	M.J., 58, w.	0,045	222,2 h	0,162
Co 14	J.H., 71, m.	0,117	85,5 h	0,145
Co 17	E.T., 66, w.	0,092	108,7 h	0,267
Co 18	G.H., 69, m.	0,138	72,5 h	——
Co 22	G.M., 76, w.	0,168	59,5 h	0,321
Co 23	Z.W., 70, m.	0,114	87,7 h	0,234
Co 24	M.J., 68, w.	0,069	144,9 h	0,132
Mittelwert (arithm.)		0,097	103,1 h	

Tab. 2: Proliferationsaktivität der " adjacent mucosa " (nicht tumoröse Schleimhaut der Karzinomfälle). Für die Berechnung der Turnoverzeit ist eine t_s von 10 h zugrundegelegt.

Aus dem durchschnittlichen Markierungsindex der Krypte kann durch Vergleich mit dem $L.I._{max}$ die Größe der Wachstumsfraktion abgeschätzt werden:

$$L.I._{max} = \overline{L.I.} \; / \; GF \qquad (4)$$

Durch Einsetzen des arithmetischen Mittelwerts von $\overline{L.I.}$ aus Tab. 2 und des errechneten $L.I._{max}$ ergibt sich eine Wachstumsfraktion GF = 0.097/0,458 = 0,21.

Autor	n	$\overline{L.I.}$	Turnoverzeit
Bleiberg und Galand (3)	8	0,170	73,0 h^{x}
Bleiberg et al. (2)	8	0,095	90,0 h^{x}
Bleiberg et al. (4)	6	0,351	28,5 h^{+}
Deschner et al. (1o)	5	0,090	111,1 h^{+}
Deschner et al. (11)	6	0,064	156,3 h^{+}
Lipkin et al. (32)	3	0,160	62,5 h^{+}

Tab. 3: Proliferative Aktivität nicht tumoröser Mucosa (" adjacent mucosa " und normale Dickdarmschleimhaut) nach Mitteilung der Literatur.

$^{+}$Eigene Berechnung der Turnoverzeit mit t_s = 10 h
x t_s = 12 h.

Das autoradiographische Bild und die Markierungsindices in unserem Material stimmen gut mit den bisherigen Mitteilungen aus der Literatur (Tab. 3) überein. Wie erwartet, waren die markierten Zellen überwiegend im mittleren und vor allem im unteren Kryptendrittel lokalisiert. Dies ließ sich auch quantitativ zeigen: so fand sich z.B. bei Co 2 bei einer Zählung im oberen, lumennahen Kryptenabschnitt ein L.I. = 0.012, im mittleren Abschnitt ein L.I. zwischen 0,039 und 0,160 sowie im unteren Teil ein L.I. zwischen 0,185 und 0,205. Ein ähnlicher L.I. - Gradient ließ sich auch in anderen Präparaten nachweisen. Becherzellen waren - wohl wegen der höheren Differenzierung (Schleimbildung) - durchweg nicht markiert.

4.2. Entzündliche Erkrankungen des Colon: Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

4.2.1. Vorbemerkungen

Zwei chronisch entzündliche Erkrankungen mit stark veränderter Proliferation haben gegenüber der normalen Schleimhaut ein erhöhtes Entartungsrisiko. Beide Erkrankungen, die Colitis ulcerosa und der M. Crohn, beginnen zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr. (40)

Bei der Colitis ulcerosa findet sich eine mittlere Entartungsrate von 3,1% (13), sie steigt mit längerem Krankheitsverlauf deutlich an. Der M. Crohn wird als Präkanzerose in der Literatur diskutiert. Eder (13) gibt ein Entartungsrisiko von 2% bei jahrzehntelanger Beobachtung an, wenn die Erkrankung im frühen Kindesalter beginnt. Eindeutig scheint zu sein, daß die Restschleimhaut bei beiden Erkrankungen mit einer erhöhten Proliferationstendenz auf die atrophisierenden Prozesse reagiert. Die mikroskopischen Anzeichen sind vermehrt auftretende Mitosen, beginnende Mehrschichtigkeit und Pseudopolypenbildung.

Die Entzündung ergreift beim M. Crohn alle Wandschichten, charakteristisch ist die herdförmige Infiltration von Entzündungszellen (auch eosinophilen Granulozyten) und Granulombildungen. Die Epithelzellen sind lichtmikroskopisch nicht verändert. Die Schleimhautoberfläche weist disseminierte Erosionen auf, hingegen selten tiefere Ulzerationen. Fissuren und Fistelbildungen sind typisch. Der M. Crohn befällt vorwiegend das Coecum, weniger die Appendix und das Colon ascendens, selten das Rectum (13).

Die Colitis ulcerosa hat meist eine kontinuierliche Ausbreitung im gesamten Dickdarm unter Einbeziehung des Rectum. Als histopathologische Zeichen der Schleimhautatrophie finden sich verkürzte Krypten sowie Epithelzellun-

tergänge bis zu ausgedehnten Ulzerationen mit Pseudopolypenbildung. Bei akuter Exazerbation der Erkrankung entstehen neben einem ausgedehnten Schleimhautödem granulozytäre Kryptenabszesse, während der chronische Verlauf ausgezeichnet ist durch eine dichte Lymphzellaggregation in Mucosa und Submucosa unter Aussparung tieferer Wandschichten (13).

?.2. Räumliches Proliferationsmuster und Zellkinetik

Die von uns untersuchten Fälle von Colitis ulcerosa (Co 13/ Co 25) und M. Crohn (Co 15) zeigen im wesentlichen die geschilderten morphologischen Veränderungen.

Im Gegensatz zur normalen Mucosa des Colon fällt in der stark entzündlich veränderten Schleimhaut unserer Präparate von Colitis ulcerosa auf, daß die markierten Zellen nicht mehr auf die basalen 2/3 der Krypten beschränkt sind. Sie breiten sich vom Kryptengrund bis hin zur Lumenoberfläche aus, im Fall Co 25 nur vereinzelt, bei Co 13 jedoch sehr deutlich. Eine entsprechende Ausweitung der Proliferationszone wurde auch von Bleiberg et al (2) und Eastwood und Trier (12) berichtet.

In den Autoradiogrammen fällt auf, daß die Zellen meist eine sehr hohe Silberkorndichte aufweisen. Daneben treten herdförmig Zellgruppen mit einer schwächeren Korndichte pro Zelle auf, obwohl die Anzahl der markierten Zellen ähnlich hoch ist. Hier handelt es sich möglicherweise um Zellen mit einer niedrigeren DNA - Syntheserate entsprechend einer längeren S - Phase - Dauer. Technische Ursachen wie bevorzugter Einbau von ^{3}H - TdR am Präparatrand können aufgrund der Lokalisation solcher Herde weitgehend ausgeschlossen werden.
Auch die Entzündungszellen, die als diffuse Infiltration und als Aggregationen zu erkennen sind, sind teilweise deutlich markiert. Auf eine Bestimmung des L.I. wurde verzichtet wegen der schwierigen Zuordnung der Markierung zu einzelnen Zelltypen des polymorphen Infiltrates.

Unser Präparat des M. Crohn des Rectums (Co 15) hat eine gegenüber der normalen Schleimhaut nicht veränderte Verteilung der markierten Zellen in den basalen 2/3 der Krypten. Die deutlich verstärkte Rundzellinfiltration zeigt vereinzelt markierte Zellen.

In der folgenden Tabelle 4 wird wieder der durchschnittliche Markierungsindex der ganzen Kryptenpopulation als $\overline{L.I.}$ und die berechnete Turnoverzeit der Krypte angegeben. Zusätzlich enthält die Tabelle die wenigen Daten der Literatur in einer Zusammenfassung.
Bleiberg et al (2) untersuchten mit einer in -vitro Doppelmarkierungsmethode 4 Fälle von Colitis ulcerosa. Die zeitlich gestaffelte Markierung mit ^{3}H - und ^{14}C - TdR ermöglichte eine Berechnung der t_s- Dauer, doch fand sich keine signifikante Veränderung gegenüber der t_s normaler Schleimhaut. Deshalb verwenden auch wir zur Berechnung der Turnoverzeit aus den ermittelten Markierungsindices eine t_s von 10 h.

Diagnose	Autor	$\overline{L.I.}$	Turnoverzeit
Colitis ulcerosa	Bleiberg et al.(2)	0,259	38,6 h
Colitis ulcerosa	Deschner et al.(11)	0,077	129,9 h
	Vorliegende Arbeit		
M. Crohn	Co 15	0,127	78,7 h
Colitis ulcerosa	Co 13	0,392	25,2 h
Colitis ulcerosa	Co 25	0,307	32,6 h
			$\overline{X}$ = 45,6 h

Tab. 4: Proliferationsaktivität der Colonschleimhaut bei M. Crohn und Colitis ulcerosa (Mitteilungen aus der Literatur und eigene Fälle). Berechnung der Turnoverzeit mit t_s = 10 h.

Schon ein Vergleich der $\overline{L.I.}$ - Werte der beiden Colitis ulcerosa - Fälle zeigt einen fast auf das Dreifache erhöhten Markierungsindex gegenüber der normalen Schleimhaut (arithm. Mittel : 0,345). Die daraus berechnete Turnoverzeit des gesamten Kryptenepithels beträgt demnach nur 28,9 h. Auch bei Bleiberg et al (2) wird eine signifikant verkürzte Turnoverzeit erwähnt, die aber mit einem Durchschnittswert von 34,2 h (Normalwert in seinem Kollektiv: 90 h) etwas höher als in unseren Fällen liegt. $L.I._{max}$ ist im Fall Co 25 mit 0,521 ebenfalls deutlich höher als $L.I._{max}$ der normalen Schleimhaut.
Als mögliche Ursache für den erhöhten L.I. kommt nach Bleiberg et al (2) eine Zunahme der growth fraction oder auch eine Verkürzung der t_c oder eine Kombination von beidem in Frage. Die Ausweitung der Proliferationszone über die basalen 2/3 der Krypten hinaus deutet auf eine Zunahme der GF hin, die Erhöhung des $L.I._{max}$ in einem Fall auf eine verkürzte t_c . Proliferationskinetisch sind demnach beide Krankheitsbilder durch eine pathologisch gesteigerte Umsatzgeschwindigkeit eines insgesamt atrophisch verminderten Schleimhautepithels gekennzeichnet.

.3. Neoplastische Adenome des Colon: Villöses Adenom

.3.1. Epidemiologie; Morphologie des untersuchten Adenoms

Ungefähr die Hälfte aller Adenokarzinome des Dickdarmes entsteht auf einer bereits polypös veränderten Schleimhaut; man spricht auch von der " polyp - cancer - sequence " (13,19,21,35). Von den neoplastischen Adenomen machen die villösen Adenome 10 - 20% aus, sie haben in 40,7 % nachweisbare Tumorherde und sind somit die Adenomart mit der höchsten Tendenz zur malignen Entartung (21,20,41).
Für die vorliegende Arbeit konnte nur ein villöses Adenom bearbeitet werden, da operativ entfernte Adenome

in der Regel einer vollständigen histologischen Aufarbeitung zugeführt werden müssen.

In unserem Präparat fand sich nicht die typische villöse Textur mit den Auffaltungen der Muscularis mucosae, die die Grundlage der Zotten bildet. Dargestellt sind ausschließlich tubuläre Strukturen mit colontypischen Zylinderepithelzellen verschiedener Differenzierungsgrade. Meist liegt eine deutliche Mehrschichtigkeit vor.

4.3.2. Zellkinetik und räumliches Proliferationsmuster

In der Literatur (10, 11, 35) findet sich die Theorie der Umkehrung der normalen Proliferationsverhältnisse bei Adenomen. Innerhalb eines umschriebenen Bezirkes wandern proliferationsfähige Zellen aus den für die Schleimhaut typischen basalen 2/3 einer Krypte in die lumennah gelegenen Abschnitte und bilden dort eine neue Proliferationszone. Während zunächst zwischen Zellproduktion und Zellverlust noch ein vollständiges Gleichgewicht besteht - Phase 1 - (35), verbleiben später - Phase 2 - zunehmend mehr Zellen im Zellverband und führen so zu einer Vermehrung der Zellpopulation. Lipkin (35) beobachtete in diesen Untersuchungen auch eine deutliche Zunahme markierter Zellen in diesen Gebieten. Beim villösen Adenom entwickelt sich eine vertikale Wachstumsrichtung, die die Grundlage für seine Zottenstruktur bildet.

Die markierten Zellen liegen in unserem Präparat eines tubulären Rectumadenoms zumeist vereinzelt und weisen überwiegend - wie in der normalen Schleimhaut - Kontakt zur Basalmembran auf. An Stellen pseudopapillärer Auffaltung finden sich jedoch auch markierte Zellen an der lumenseitigen Oberfläche der Zotten. Bei einer insgesamt geringen Anzahl markierter Zellen hat man den Eindruck, daß neben einzeln liegenden markierten Zellkernen auch paarweise oder in kleinen Gruppen

Gruppen Markierungen von Zellkernen erfolgt sind. Die durchschnittliche Silberkorndichte pro markiertem Zellkern ist sehr niedrig. Der $\overline{L.I.}$ beträgt nur 0,028. Vergleichsweise niedrige Werte werden jedoch auch in der Literatur von Deschner et al.(10,11) und Lesher et al.(29) berichtet, während Bleiberg et al.(4) Werte fand, die deutlich höher liegen.
Welin et al. (56) fand mit röntgenologischen Methoden, daß 45 % der villösen Adenome so schnell wachsen wie die Adenokarzinome. Villöse Adenome mit karzinomatösen Veränderungen zeigten kein Ansteigen der Wachstumsrate.

Autor / Pat.	Fallzahl	Diagnose	$\overline{L.I.}$	Turnoverzeit
Bleiberg et al. (4)	6	Adenomatöse Polypen	0,335	1,2 d
Deschner et al. (1o)	3	Multiple Polyposis	0,043	9,8 d
Deschner et al. (11)	8	Hyperplasie	0,049	8,6 d
	4	Adenome	0,060	7,0 d
	1	Vill.Adenom	0,021	19,8 d
Lesher et al. (29)		Vill.Adenome	0,046	9,1 d
		Adenome	0,030	13,9 d
Co 21		Adenom	0,028	14,9 d

Tab. 5: Markierungsindices und Turnoverzeiten nach eigener Berechnung unter Annahme einer t_s = 10 h bei polypös veränderter Colonmucosa.
Zusammenstellung der Literatur und eigener Fall.

Die Tabelle 5 enthält auch eine Aufstellung der Gewebsumsatzzeit bzw. der potentiellen Verdopplungszeit. Zur Berechnung verwenden wir t_s = 10 h, da in der Literatur mehrfach auch für neoplastische Adenome, vor allem für das villöse Adenom, eine t_s wie für die normale Schleimhaut gefunden wurde.

Dieser Wert gilt für den schon oben erwähnten Grenzfall der Phase 1 nach Lipkin (35), bei dem sich die Schleimhaut im Zustand eines steady state befindet.
Nimmt man als anderes Extrem ein exponentielles Wachstum der Zellpopulation an, so wird der Korrekturfaktor λ = 0,8 (nach Steel, 49) in die Berechnung der potentiellen Verdopplungszeit eingefügt:

$$T_{pot} = 0{,}8 \times t_s / \overline{L.I.} \qquad (5)$$

Setzt man den $\overline{L.I.}$ - Wert unseres Präparates (0.028) ein, so erhält man eine Turnoverzeit von 357,1 h oder 14,9 d beziehungsweise eine T_{pot} von 285,7 h oder 111,9 d. Die zellkinetische Situation beim Adenom steht demnach in direktem Gegensatz zu den entzündlichen Erkrankungen der Colonschleimhaut: Bei extremer Hyperplasie des Epithels ist die Umsatzzeit stark verlangsamt.

.4. Adenokarzinom des Colon

.4.1. Epodemiologie, eigenes Patientengut

Das Adenokarzinom macht mit mehr als 90 % den größten Teil der malignen Geschwülste des Colon aus (59). Nach dem " Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland " (18) zeigt sich seit 1955 für Kolonkarzinome ein stetiges Ansteigen der Mortalitätsrate (auch 4o), während sie für die Rektumkarzinome annähernd gleich bleibt. Insgesamt stehen die Tumoren des Colon und des Rectum bei Männern in der Statistik der Mortalitätsrate von 1975 an der 3. Stelle (nach Lungen - und Magenkarzinomen), bei Frauen an der 2. Stelle hinter den Mammamalignomen. Das Adenokarzinom des Colon gehört somit zu den häufigsten malignen Tumoren des Menschen. Beide Geschlechter erkranken etwa gleich häufig (18).

Das Durchschnittsalter lag in unserem Patientengut von 19 verwertbaren Fällen (8m./ 11 w.) bei 63 Jahren und damit in guter Übereinstimmung mit der Literatur (54). Wood (59) gibt beispielsweise ein Alter von 60 $\pm$ 3 Jahren an. Die Patientengruppe mit hochdifferenzierten Adenokarzinomen (n = 7) weist ein Durchschnittsalter von 67 Jahren, die mit mäßig differenzierten Tumoren eines von 60 Jahren auf. Dieser Unterschied ist bei Testung mittels Rangfolgetest unverbundener Stichproben nach Wilcoxon für einen Irrtumslevel von 5 % jedoch nicht signifikant.
Bei einer Analyse der Tumorlokalisation unter Einschluß des villösen Adenoms ergibt sich trotz der vergleichsweise geringen Fallzahl eine ähnliche Verteilung wie in der Literatur (4o,2o,54,59): Von den 20 Tumoren stammten aus dem Colon ascendens 3 (= 15 %), aus dem Colon transversum 1 (= 5 %), 1 (= 5 %) aus dem Colon descendens, 6 (= 30 %) aus dem Sigma und aus dem Rectum 9 (= 45 %). Das bedeutet, daß sich 75 % der Tumoren unseres Patientengutes im Rectosigmoidal-

bereich befanden.

4.4.2. Makroskopisches Wachstum, Tumorklassifikation

Die Adenokarzinome des Colon wachsen im wesentlichen konstriktiv (wohl als Folge der ringförmig angeordneten ersten Lymphdrainage), polypoid oder infiltrativ, selten diffus. Konstriktiv wachsende Tumoren engen das Darmlumen ein und machen durch ihre klinischen Beschwerden verhältnismäßig früh Symptome, die zum Arzt führen. Polypoid wachsende Tumoren erreichen oftmals ein großes Volumen, ehe sie durch Symptome auffallen. Intraluminal gelegen stellen sie häufig ein Passagehindernis dar. Sie sind histologisch meist gut differenziert und metastasieren nur langsam.

Flächig wachsende Tumoren breiten sich ziemlich rasch tief in die Muscularis propria aus und metastasieren früh. Sie sind histologisch eher mäßig differenziert und neigen zu Ulzerationen (59).
Die in der Klinik gebräuchliche Tumorklassifizierung der Dickdarmkarzinome nach Dukes berücksichtigt die Eindringtiefe des Tumors in die Darmwand sowie seine Metastasierung.

Dukes		5-Jahres-Heilung
A	Tumor auf die Mucosa beschränkt	ca 90-100%
B	Tumor überschreitet die Mucosa, hat noch keine Lymphknotenmetastasen	ca 60%
C	Tumor mit regionalen Lymphknotenmetastasen	ca 30%
D	Tumor mit Fernmetastasen	ca 0-10%

Tabelle 6: Tumorstadieneinteilung nach DUKES für Colonkarzinome und die dazugehörige 5-Jahres-Heilungsquote nach dem " Erlanger Register Kolorectaler Tumoren. "

Seit 1978 besteht daneben eine einheitliche Klassifizierung nach dem TNM - System der UICC, nachdem ein erster Vorschlag 1966 zurückgewiesen worden war.

4.3. Histologie der Adenokarzinome

Dickdarmtumoren sind fast ausschließlich Adenokarzinome, die in unterschiedlich ausgeprägter Weise den Aufbau der Dickdarmschleimhaut imitieren. In hochdifferenzierten Adenokarzinomen sind Drüsenstrukturen als verzweigte Wucherungen mit spaltförmigen Hohlraumbildungen zu erkennen. Das Zellbild wirkt ruhig und gleichmäßig, die einzelnen Zellen sind relativ gering verändert gegenüber den ursprünglichen Zylinderepithelzellen. Stellenweise beginnt eine auf verstärkter Proliferation beruhende Mehrschichtigkeit. Als Zeichen der Differenzierung finden sich eingestreute Becherzellen in unterschiedlicher Anzahl und eine damit verbundene Schleimsekretion. Daneben tritt aber auch - wie in weniger differenzierten Tumoren - eine intrazelluläre Verschleimung mit nachfolgendem Zelluntergang auf.

Wichtiges Kennzeichen für die Malignität eines Tumors ist das infiltrierende Wachstum, das durch Auflösung der Drüsenstrukturen und durch das " Abtropfen " maligner Zellverbände in die Submucosa und in die Muscularis propria lichtmikroskopisch sichtbar Ausdruck findet. Dabei kommen sowohl abgegrenzte Nester maligner Zellen in verschiedenen Wandschichten vor als auch diffus eindringendes Zellwachstum.

Mit geringer werdender Differenzierung des Adenokarzinoms nimmt die Atypie der Zellen zu, die Zellkerne werden polymorph. Gleichzeitig ändert sich die Anfärbbarkeit in Richtung Poly- und Hyperchromasie. Die Kern - Plasma - Relation verschiebt sich zugunsten des Kerns, der oft mehr als einen Nukleolus zeigt. Auch hier finden sich Einzelzellnekrosen und intrazelluläre Verschleimung, daneben entstehen durch den Untergang von

Zellgruppen herdförmiger Nekrosen mit pyknotischen Zellkernen.

Die in der Submucosa angelegte, ringförmige erste Station der Lymphdrainage ermöglicht bei Einbruch in diese Darmwandschicht eine lymphogene Metastasierung (z. B. Co 23).

An der " Infiltrationsfront ", im Umfeld von Nekrosen, aber auch im Tumorgewebe sieht man häufig, aber nicht regelhaft, entzündliches mononukleäres Infiltrat.

4.4.4. Quantitative Aspekte der Zellproliferation

Wesentliche Aussagen über das Ausmaß der Zellneubildung lassen sich auch für die malignen Zellpopulationen der Adenokarzinome aus der quantitativen Betrachtung des Markierungsindex L.I. ableiten. Die für nicht maligne bzw. im steady - state befindlichen Gewebe verwendeten Formeln müssen hierzu allerdings etwas modifiziert werden.

Anders als bei steady - state - Geweben beobachtet man bei Tumoren eine Zunahme der Zellmasse. Die Zellproduktion ist - ähnlich wie bei den Ausgangsgeweben - beschränkt auf einen Anteil der Gesamtzellpopulation, den man als " growth fraction " = GF bezeichnet. Diese Zellen unterscheiden sich im Lichtmikroskop nicht von den ruhenden, nicht proliferierenden Zellen. Mit der Methode der einmaligen in - vitro - Inkubation von Tumorscheibchen mit ^{3}H - TdR erreicht man eine Markierung der S - Phase - Zellen von GF. Der praktisch bestimmbare Markierungsindex

$$\overline{L.I.} = N_s / N \qquad (6)$$

beschreibt jedoch wieder ein prozentualen Anteil der S - Phase - Zellen an der Gesamtzellpopulation des jeweiligen Tumors. Die Dauer der S - Phase, ihre Stellung im Zellzyklus sowie die Altersverteilung der Zellen beeinflussen die Berechnung der Zellproduktion. Die Größe GF braucht hierzu nicht bekannt zu sein, sie beträgt jedoch

Nr.	Patient	$\overline{L.I.}$	Potentielle Verdopplungszeit
1. Hochdifferenzierte Adenokarzinome			
Co 3	S.K., 72, m.	0,171	3,1 d
Co 9	W.G., 72, m.	0,035+	15,2 d+
Co 14	J.H., 71, m.	0,210	2,5 d
Co 18	G.H., 69, m.	0,251	2,1 d
Co 20	K.E., 63, w.	0,103	5,2 d
Co 24	M.J., 68, w.	0,234	2,3 d
Co 26	W.M., 58, w.	0,154	3,5 d
Mittelwert : geom.		0,179	3,0 d
arithm.		0,187	2,8 d
2. Mäßig differenzierte Adenokarzinome			
Co 1	N.C., 34, w.	0,171	3,1 d
Co 2	H.M., 54, w.	0,256	2,1 d
Co 7	A.F., 72, m.	0,164	3,2 d
Co 8	H.H., 54, w.	0,148	3,6 d
Co 11	R.H., 54, w.	0,065	8,2 d
Co 19	R.H., 54, w.	0,133	4,0 d
Co 12	M.J., 58, w.	0,093	5,7 d
Co 16	G.M., 68, w.	0,165	3,2 d
Co 17	E.T., 66, w.	0,185	2,9 d
Co 22	G.M., 76, m.	0,064	8,3 d
Co 23	Z.W., 70, m.	0,208	2,6 d
Co 27	Z.R., 64, m.	0,247	2,2 d
Mittelwert : geom.		0,145	3,7 d
arithm.		0,158	3,4 d
Gesamtmittelwert :			
geom.		0,156	3,4 d
arithm.		0,168	3,2 d

Tab. 7: Proliferationskinetische Daten der untersuchten Adenokarzinome des Dickdarms. Für die Berechnung der potentiellen Verdopplungszeit wurde t_s = 16 h angenommen.

+Bei der Mittelwertsberechnung nicht berücksichtigt, s.Text S.81

nach Schätzungen von Terz (50) bei Kolonkarzinomen zwischen 0,42 und 0,49.

Die Tabelle 7 gibt einen Überblick über die jeweils ermittelten $\overline{L.I.}$ - Werte. Sie schwanken in dem von uns untersuchten Material zwischen 0,035 und 0,256. Der durchschnittliche $\overline{L.I.}$ der hochdifferenzierten Karzinome beträgt 0,187 bzw. 0,179 (arithm./geom.),. während der Durchschnittswert für die mäßig differenzierten Tumoren nur 0,158 bzw. 0,145 ist. Die Berechnung nach dem nicht - parametrischen Wilcoxon - Test ergab, daß diese Werte bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % nicht signifikant verschieden sind. Ein Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad und dem $\overline{L.I.}$ ist somit nicht nachzuweisen.
Meyer und Prioleau (39) beschreiben keinen Unterschied im Proliferationsverhalten zwischen Männern und Frauen, hingegen eine umgekehrte Proportionalität zwischen L.I. und Alter. Die Anzahl unserer Präparate reicht nicht aus, um eine statistisch gesicherte Aussage über die Geschlechtsabhängigkeit des L.I. zu machen. Deutliche Unterschiede fallen jedoch nicht auf.

Ein Scattergramm von $\overline{L.I.}$ unserer Präparate gegen das Lebensalter der Probanden (Abb. 45) zeigt, daß die Werte für das Lebensalter relativ eng verteilt sind, während die Werte für L.I. breit gestreut und offensichtlich unabhängig vom Lebensalter verteilt sind. Eine Testung unserer Daten auf Korrelation erübrigt sich demnach.

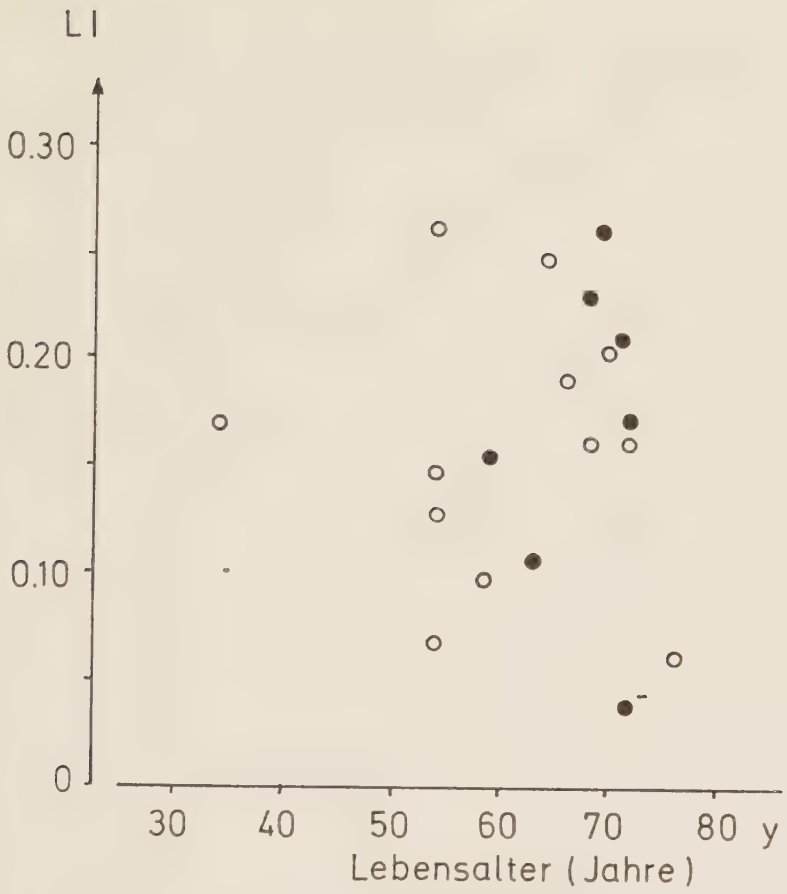


Abb. 45: Scattergramm der ^{3}H-Markierungsindices aller Colonkarzinome gegen das Lebensalter der Patienten. Eine Korrelation wird nicht ersichtlich.

● = hochdifferenzierte Karzinome

○ = mäßig differenzierte Karzinome

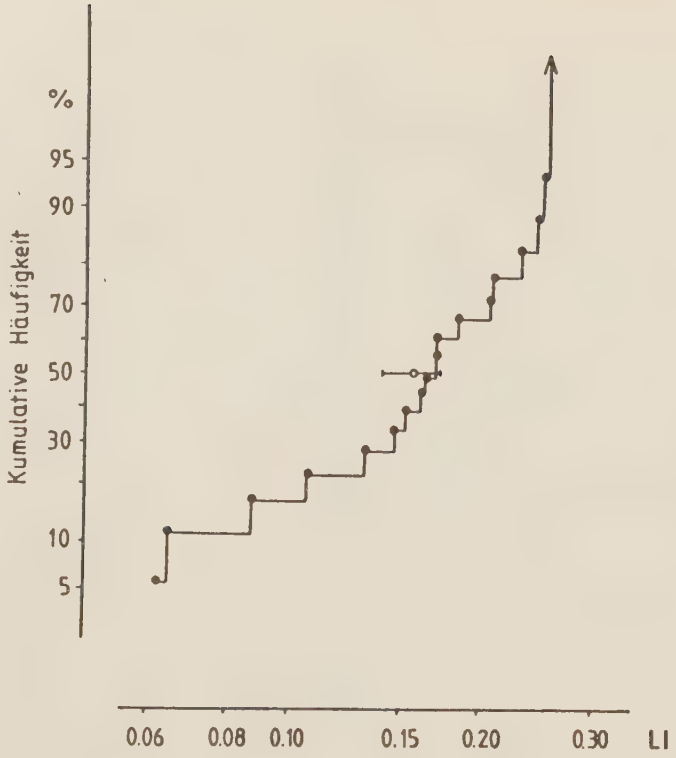


Abb. 46:
Kumulative Häufigkeitsverteilung der L.I.-Werte der Adenokarzinome des Colon (ohne Co 9), dargestellt im Wahrscheinlichkeitsnetz als log-Normalverteilung

$\overline{L.I.}$ = 0,156 (0,141 - 0,172)

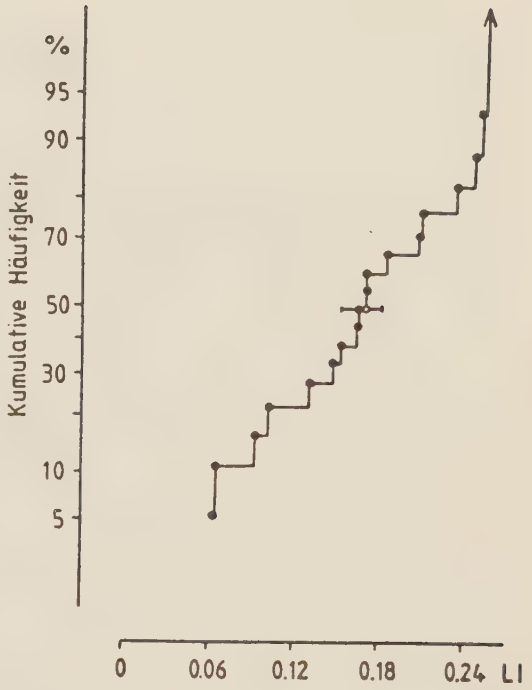


Abb. 47:
Kumulative Häufigkeitsverteilung der L.I.-Werte wie in Abb. 46, jedoch als Normalverteilung

$\overline{L.I.}$ = 0,168 (0,154 - 0,182)

Für andere Tumorklassen, z.B. Plattenepithelkarzinome (37) und gynäkologische Tumoren (55) wurde nachgewiesen, daß sich die Streuung der L.I. - Werte durch eine log - Normalverteilung angenähert beschreiben läßt. Auch Charbit et al. (7) fanden bei Untersuchungen an Adenokarzinomen verschiedener Herkunft für die L.I. - Werte innerhalb jeder Gruppe eine annähernd genaue log - Normalverteilung. Eine graphische Darstellung der $\overline{L.I.}$ - Werte als kumulative Häufigkeit im Wahrscheinlichkeitsnetz ergab auch in unserem Patientengut eine recht gute Übereinstimmung (Abb. 46). Dabei wurde das Präparat Co 9 mit dem $\overline{L.I.}$ = 0,035 nicht berücksichtigt, da man bei genauer mikroskopischer Betrachtung nicht ausschließen kann, daß der äußerst niedrige $\overline{L.I.}$ Folge eines technischen Fehlers ist (sehr geringe Silberkorndichte im gesamten Präparat).
Die Berechnung des geometrischen Mittelwertes und seiner asymmetrischen Streuung ($\pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes) ergibt für unser gesamtes Material einen $\overline{L.I.}$ von 0,156 (0,141 - 0,172).Damit liegt er im Vergleich zum $\overline{L.I.}$ der " adjacent mucosa " etwas höher, aber deutlich niedriger als der $\overline{L.I.}$ der entzündlich veränderten Schleimhaut der Colitis - ulcerosa - Fälle.
Eine vergleichsweise durchgeführte Berechnung unter Zugrundelegung einer Normalverteilung (Abb. 47) ergab einen etwas höheren arithmetischen Mittelwert ($\pm$ mittlerer Fehler) von 0,168 (0,154 - 0,182). Wegen der etwas kleineren Varianz entspricht die Verteilung unserer Werte geringfügig besser der Normal - als der log - Normalverteilung. Meyer und Prioleau (39) finden in ihrem Material von 90 colorectalen Karzinomen ebenfalls eine Normalverteilung mit einem L.I. - Mittelwert von 0,178 (Streubreite:0,021 - 0,406).
Vereinzelt wurden in - vivo - Markierungen am Menschen durch intravenöse oder intraläsionale Injektionen des Markers durchgeführt, um die Proliferationskinetik maligner Colontumoren sowie der " adjacent mucosa " zu untersuchen (1,8, 23, 25, 5o, 57). Wegen der Strahlen-

belastung und der geringen Anzahl geeigneter Patienten sind derartige Experimente beschränkt.
Willems et al. (57) wiesen in Markierungsstudien an der Magen- und Rectumschleimhaut des Hundes nach, daß in - - vivo gewonnene Werte (z. B. Bestimmung der S- Phase - Dauer mithilfe der PLM - Methode) gut vergleichbar sind mit Werten, die durch in - vitro - Techniken ermittelt wurden. Für diesen Nachweis verwendeten sie als in - vitro Methode eine Doppelmarkierung mit verschiedenen hohen Anteilen von ^{3}H - TdR im Abstand von einer Stunde. Für jeweils vergleichbare Schleimhautschichten ergaben sich sowohl für die S- Phasen - Dauer als auch für die L.I. - Werte nahezu übereinstimmende Werte . Autoradiogramme von vitalen Tumorproben, die sofort nach der Entnahme aus dem Blutkreislauf (z.B. nach einer Operation) extrakorporal markiert werden, enthalten somit vergleichbare Informationen wie Proben, die auf dem Blutweg oder durch Injektion direkt ins Gewebe markiert werden.

Coons et al. (9) wendet in seiner Arbeit eine in - vitro - Inkubation fein zerkleinerten Gewebes an, das er nach der Inkubation in Einzelzellsuspensionen auflöst und darnach auswertet. Der prinzipielle Nachteil der Methode ist, daß der topographische Zusammenhang des Gewebes verlorengeht. Dadurch ist eine eindeutige Identifizierung von Tumorzellen vor allem bei nicht medullären Tumoren mit Stromagewebe (z.B. Adenokarzinome) nicht möglich. Auch eine Beurteilung etwaiger technischer Fehler erscheint problematisch.

Meyer und Prioleau (39) inkubieren 1 mm dicke Scheibchen mit ^{3}H - TdR über 2 Stunden und erzielen damit Ergebnisse, die gut mit unseren Werten übereinstimmen. Die Vergleichswerte aus der Literatur sind in Tabelle 8 zusammengefaßt. Die Ergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen sind jedoch nur bedingt miteinander und mit unseren Werten zu vergleichen, da unterschiedliche Methoden der Bearbeitung (in - vitro - bzw. in vivo -

Markierungen) sowie unterschiedliche Auswertungskriterien verwendet wurden.

Autor	Fallzahl	$\overline{L.I.}$	Potentielle Verdopplungszeit (T_{pot})
Bleiberg und Galand (3)	7	0,325 ± 0,032	2,6 d
Bleiberg et al. (4)	3	0,422 ± 0,037	1,4 d
Hoffmann und Post (23)	3	0,164 ± 0,027	3,3 d^{+}
Lesher et al. (29)	17	0,071 ± 0,012	7 d
Lieb und Lisco (30)	5	0,155 ± 0,038	3,4 d^{+}
Lipkin, M. (33)	5	0,174	3,1 d
Malaise et al. (37)	45	0,019^{x}	28,1 d
Meyer und Prioleau (39)	18	0,016	33,1 d^{+}
Wolberg und Brown (58)	29	0,025 ± 0,008	22,2 d
Wolberg und Ansfield (42)	134	0,031	17,2 d^{x}

Tab. 8: Proliferationsaktivität von Adenokarzinomen des Colon, Daten aus der Literatur.
$^{+}$Berechnung der $T_{pot} = t_s \times 0,8 / \overline{L.I.}$ bei t_s = 16 h.
^{x}unter Einschluß von Adenokarzinomen anderer Lokalisation.

Die Berechnung der Zellneubildungsrate aus dem $\overline{L.I.}$ ist nur mit Kenntnis der S- Phase - Dauer möglich.

Daten, ermittelt aus in - vivo - Untersuchungen wie z.B. der PLM - Methode (8, 49, 50) ergaben für die Tumoren beim Menschen meist einen einheitlichen Durchschnittsmittelwert von t_s = 16 h (6), Dies entspricht einer Verlängerung der DNA - Synthese gegenüber dem Normalgewebe, wie es auch für maligne Tumoren anderer Art festgestellt wurde (49,5o).
Nach Malaise et al. (37) ist dieser Mittelwert von 16 h gut zur Berechnung weiterer zellkinetischer Größen wie Zellneubildungsrate oder Umsatzzeit geeignet, wenn der jeweilige Wert von t_s nicht zur Verfügung steht, da geringfügige individuelle Abweichungen dieses Wertes innerhalb der Streubreite das einzelne Ergebnis nicht wesentlich verändern.
Im Unterschied zu steady - state - Geweben läßt sich die stündliche Zellproduktionsrate K_p nicht ohne weiteres aus dem Quotienten $\overline{L.I.}$ / t_s berechnen. Expansiv wachsende Zellpopulationen mit einem Zellverlust aus allen Zyklusphasen besitzen eine nicht - rechteckige Altersverteilung der Zellen, wobei im Extremfall die relative Häufigkeit von Zellen von der frühen postmitotischen Phase - G 1 - bis zur Mitose-M- von 2 ln 2 auf ln 2 abnehmen kann (28). In die Berechnung geht folglich ein Korrekturfaktor λ ein, der nach Steel (49) für menschliche Karzinome 0,8 beträgt.
Die Zellneubildungsrate K_p berechnet sich demzufolge nach

$$K_p = \overline{L.I.} / t_s \times \lambda \qquad (7)$$

An die Stelle des Begriffes Turnover - Zeit tritt in diesem Fall die sogenannte " Potentielle Verdopplungszeit " T_{pot}, der Kehrwert der Zellneubildungsrate, der nach folgender Gleichung berechnet wird :

$$T_{pot} = \frac{t_s \times \lambda}{\overline{L.I.}} \qquad (8)$$

Falls die growth - fraction des jeweiligen Tumors 100 % entspricht, also alle Zellen umfaßt, entspricht T_{pot} der Zellzykluszeit t_c und ist somit die kürzeste denkbare Zeit, in der sich die Zellmasse eines Tumors

verdoppeln kann.
Für unser Patientengut fanden sich T_{pot} - Werte zwischen 2,1 und 8,3 d (Tab. 7). In der Literatur liegen, in Tabelle 8 zusammengefaßt, bei gleicher Berechnung und gleichen Ausgangswerten für t_s (16 h) auch für die Potentielle Verdopplungszeit Werte in derselben Größenordnung vor (3; 4; 29; 49;), aber auch wesentlich höhere bis zu 33,1 d (37; 39; 58).
Direkte Messungen des Größenwachstumsverlaufes, bei Primärtumoren mittels Endoskopie oder Kontrastmitteluntersuchungen (56), bei Lungenmetastasen röntgenometrisch (5), zeigen indessen eine Wachstumsrate, die stets wesentlich über der aus zellkinetischen Daten errechneten T_{pot} liegt.
Nach allgemeiner Auffassung sind die Adenokarzinome von Mamma (17,55) und Colon (56,49) deutlich langsamer als die ebenfalls häufigen Plattenepithelkarzinome (meist des Hals - Kopf - Bereiches). Lungenmetastasen wachsen in der Regel schneller als die Primärtumoren, wohl wegen des günstigen Milieus (optimale O_2 - Zufuhr, gute Durchblutungsverhältnisse, weiches Gewebe), wobei die Metastasen von primären Adenokarzinomen längere Verdopplungszeiten aufweisen als die Filiae anderer Tumoren (49).
Steel (49) berichtet eine beobachtete Tumorverdopplungszeit T_d für kolorektale Tumoren von 632 d, bemerkt jedoch kritisch, daß dieser Wert zu hoch liegen könnte, da die T_d - Werte von Adenokarzinomen anderer Organe zwischen 100 und 200 d liegen. Welin (56) beobachtet in einem einzigen Fall eines kolorektalen Adenokarzinoms ebenfalls ein T_d von 636 d.
Auch Terz (50) teilt von einem Einzelfall eine T_{pot} von 45 d, eine T_d zwischen 91 und 123 d mit.

Die beobachteten Verdopplungszeiten für Lungenmetastasen von Adenokarzinomen liegen zum Vergleich in der Größenordnung von 50 - 100 d (49).

Ungeachtet der Unterschiede zwischen Lungenmetastasen und Primärtumoren oder der Heterogenität der untersuchten Adenokarzinome (7) bleibt die Diskrepanz zwischen der autoradiographisch ermittelten Zellproduktionsrate und der tatsächlichen Wachstumsrate in allen untersuchten Fällen deutlich. Sie bedeutet, daß letztlich nur ein kleiner Teil der neugebildeten Zellen ins Größenwachstum eingehen bzw. daß ein bestehender hoher Zellverlust einen Großteil der Neubildungsrate kompensiert. Die effektive Zuwachsrate vermindert sich um eine Verlustrate, die formal einen Bruchteil der Zellneubildungsrate darstellt:

$$\frac{1}{T_d} = \frac{1}{T_{pot}} - \frac{\phi}{T_{pot}} \qquad (9)$$

Die Auflösung nach ϕ, dem sogenannten Zellverlustfaktor ergibt:

$$\phi = 1 - \frac{T_{pot}}{T_d} \qquad (10)$$

Der Zellverlust setzt sich im Dickdarm zusammen aus der Abschilferung oberflächlich gelegener Zellen, dem Zelluntergang durch Nekrosen sowie der Ausschwemmung von Zellen auf dem Blut- und Lymphweg (Metastasierung) (46).
Nach Steel (49) beträgt der Zellverlust im allgemeinen etwa 0,50, Terz (50) errechnet für seinen Fall Zellverlustwerte zwischen 0,36 und 0,49, es werden aber in der Literatur vor allem für hochdifferenzierte Adenokarzinome auch Werte bis zu 0,95 angegeben (46, 48).
Unter Zugrundelegung der von Steel (49) berichteten T_d = 200 d und T_d = 632 d sowie unserer mittleren T_{pot} von 3,4 d ergibt sich für unsere Werte ein Zellverlustfaktor ϕ zwischen 0,98 und 0,99.
Zusammenfassend kann man sagen, daß die Adenokarzinome des menschlichen Colons trotz ihrer langsamen klinischen Wachstumsrate zu den ausgesprochen schnell proliferieren-

den Tumoren gehören.

4.5. Räumliches Proliferationsmuster der Adenokarzinome des Colons

4.5.1. Vorbemerkungen

Die üblichen Verfahren der in - vitro - Markierung von Gewebsproben (45,46,49,51) ermöglichen im wesentlichen eine quantitative Auswertung der Präparate, jedoch nur in beschränktem Umfang Aussagen über die räumliche Verteilung der proliferierenden Zellen. Ursache hierfür ist die in metabolisierendem Gewebe stark limitierte Diffusionsreichweite von Sauerstoff, die etwa 150 bis max. 200 µm beträgt und damit auch den Einbau von ^{3}H - Thymidin auf eine entsprechend schmale, oberflächliche Gewebszone beschränkt (6, 44). Die in der vorliegenden Arbeit praktizierte Methode, die bereits mehrfach erfolgreich angewendet wurde (14,27,55), erlaubt infolge der Verwendung dünner Gewebescheibchen (370 µm) eine prinzipiell zuverlässige Markierung in allen Präparatanteilen. Die Flächenausdehnung dieser Präparate beträgt etwa lo x lo mm und erfaßt somit zwar nur einen begrenzten Teil des ganzen Tumors, gibt aber innerhalb dieses Ausschnitts Einblick in den Zusammenhang zwischen histologischem Aufbau und Zellproliferation.

4.5.2. Intraepitheliale Anordnung der Markierung

Ausgangsgewebe für die Adenokarzinome des Colon ist die Mucosa des Dickdarmes. In den Darmkrypten, ausgekleidet mit einschichtigem Zylinderepithel, ist die Proliferationsaktivität beschränkt auf die basalen 2/3.

Bereits bei den entzündlichen Erkrankungen und dem villösen Adenom fanden wir in Übereinstimmung mit verschiedenen Autoren (1o,11,35) eine Ausweitung der Proliferationszone bis hin zur lumenseitigen Oberfläche.

Bei den Adenokarzinomen entfällt die räumliche longitudinale Beziehung der adenoiden Strukturen zum Darmlumen. Je nach Differenzierungsgrad findet man noch gut erhaltene Drüsenstrukturen mit beginnender Mehrschichtigkeit bis hin zur Auflösung des typischen Aufbaus und dem Auftreten solider sowie cribriformer Karzinombezirke.
Intraepithelial findet sich nun auch eine vollständige Desorganisation der Proliferation. Während sich beim villösen Adenom (Co 21) fast ausschließlich markierte, also proliferierende Zellen mit Beziehung zur Basalstruktur fanden, ist in den karzinomatösen Veränderungen in der Regel das mehrschichtige Epithel in seiner ganzen Ausdehnung von proliferierenden Zellen durchsetzt. Dies fällt besonders bei den häufigen papillären Auffaltungen des Karzinomepithels unabhängig vom zellulären Differenzierungsgrad auf. In den untersuchten Adenokarzinomen ist die basale Zuordnung proliferierender Zellen die Ausnahme und wird meist nur in ganz umschriebenen Bezirken angetroffen (Co 8, Co 20, Co 23, Co 26). Im Gegensatz zu dieser regellosen Anordnung proliferierender Zellen beschreiben Meyer und Prioleau (39), daß bei Ausbildung von epithelialen Tumorparenchymknötchen die Markierung sich stets auf die dem Stroma zugewandten Zellagen beschränkte.
In Epithelabschnitten mit relativ niedrigem Markierungsindex läßt sich gelegentlich die Beobachtung machen, daß markierte Zellen eng zu zweit oder in kleineren Gruppen beieinanderliegen. Hier könnte es sich um Tochterzellen einer gemeinsamen Ausgangszelle handeln, die teilsynchron den Zellzyklus durchlaufen.
Häufig ist der Befund, daß abgeschilferte Zellen im (oft erweiterten) Lumen von Tumordrüsen eine deutliche Kernmarkierung tragen. Dabei handelt es sich selten um intakte Zellen. Wahrscheinlich kommt es hier zu einer artifiziellen Anlagerung von ^{3}H - Thymidin oder markierten Abbauprodukten an die degradierte DNA pränekrotischer Zellen. Eine Abschilferung und Pyknotisierung

von S - Phase - Zellen während der kurzen Inkubationsdauer von 2 h ist kaum denkbar.

.4.5.3. Histologische Struktur und Zellproliferation

Das histologische Durchschnittsbild adenoider Karzinome in unserem Material zeigt unregelmäßig aneinandergelagerte, verzweigte drüsige Strukturen mit mehrschichtigem, teils papillärem Epithel, Zellkernpolymorphie in verschiedener Ausprägung und weitgehend fehlende Schleimbildung. Dabei besteht eine gewisse Bandbreite der Differenzierung, die sich nach diesen Kriterien richtet. So zeigen einige hochdifferenzierte Tumoren große Ähnlichkeit zum Muttergewebe mit ausgereiften Drüsenstrukturen, geringer Zellatypie und Vorliegen regelrechter Becherzellen mit nachweisbarer Schleimbildung.(Co 3, Co 16, Co 18, Co 20, Co 26). Andererseits weisen einige Tumoren lediglich noch Läppchenstruktur des Epithels mit fehlender oder nur angedeuteter Lumenbildung auf. (Co 8, Co 11, Co 24). Völlig unterschiedlich differenzierte Anteile kommen nicht selten auch im gleichen Präparat vor (Co 18, Co 22, Co 23). Zu diesen Strukturmerkmalen treten in einigen Tumoren Zeichen degenerativer Veränderungen auf wie Strukturauflösung von Tumordrüsen mit Epitheluntergang (Co 2, Co 3, Co 19, Co 16, Co 20, Co 24, Co 27) oder sogar ausgedehntere Herde von Koagulationsnekrosen (Co 9, Co 18).
Zwischen diesen morphologischen Merkmalen und dem Markierungsmuster besteht im allgemeinen kein eindeutiger Zusammenhang. Die als höher differenziert eingestuften Karzinome weisen den gleichen (trendmäßig sogar etwas höheren) Markierungsindex im Präparatdurchschnitt auf als weniger differenzierte, wie bereits in 4.4.4. beschrieben. Ebenso gilt auch für lokale Bereiche unterschiedlicher adenoider Differenzierung, daß zwischen dem morphologischen Differenzierungsgrad und der lokalen Proliferationsaktivität kein systematischer Zusammenhang besteht.

Das räumliche Markierungsbild von Adenokarzinomen des Colon weist daher eine eher regellose Verteilung proliferierender Zellen auf. Fokale Erhöhungen und relativ stumme Bezirke kommen nebeneinander vor, gehen aber nicht mit strukturellen Besonderheiten einher. Auffällig ist, daß auch in degenerativ veränderten Bereichen, wie z.B. ektatisch erweiterten Drüsneschläuchen mit Abflachung und Verlust des Epithels (Co3, Co 16, Co 20, Co 24) meist eine ungestörte Proliferation beobachtet wird. Dasselbe gilt auch für unmittelbar an Nekrosen angrenzende Bereiche.

4.4.5.4. Einzelne typische Fallbeispiele

Eine Reihe von Tumorpräparaten enthält neben den typischen adenoiden Gewebe auch Tumoranteile anderer Struktur. In diesen Fällen bestehen oft auch merkliche Unterschiede in der Proliferationsaktivität, z.T. auch im Markierungsbild der verschiedenen Anteile.

Ein anschauliches Beispiel hierfür ist das Präparat Co 23, das einen Befall aller Wandschichten, jedoch mit recht unterschiedlichem Tumorgewebe aufweist. Zunächst findet sich, angrenzend an die " adjacent mucosa " ein Areal von gut differenziertem adenoiden Tumorgewebe, das weit in die Submucosa hineinreicht (Abb. 36) Die Grenze von Schleimhaut und malignem Gewebe ist scharf; die Abb. 35 zeigt, wie sich der Übergang im oberflächennahen Darmepithel fast auf die Zelle genau festlegen läßt. Dabei treten gleichzeitig proliferierende Zellen an der lumenseitigen Oberfläche auf, die im normalen Epithel an dieser Stelle völlig fehlen. Diesem drüsigen Tumoranteil steht, ebenfalls submukös, ein Herd gegenüber, der feinknotig bis trabekulär gebaut ist, aber auch zellulär eine große Polymorphie aufweist (Abb. 37) und mit einem L.I. von 0,34 deutlich über dem Präparatdurchschnitt liegt. Ein tief in die Muscularis propria invadierender, vorwiegend cribriform drüsiger Herd am Präparatrand hat dagegen einen niedrigeren L.I. von

0,094, wobei sich auch am unmittelbaren Übergang in die Muscularis dieser Wert nicht erhöht. Schließlich enthält das Präparat noch zahlreiche diskrete intramurale Metastasen (Abb. 38 und 39), die in einer charakteristischen, z.T. perlschnurartigen Aufreihung entlang der Lymph- und Gefäßstraßen die Muskelwand radial durchsetzen und auch subserös abgesiedelt sind. Die Struktur dieser Herde ist cribriform; ihr Markierungsindex ist hoch (L.I. = 0,27) und weist große Streuungen von 0,16 - 0,53 auf. Ein systematischer Unterschied zwischen kleinen und großen Metastasen besteht nicht.

Ein weiteres Präparat mit diskontinuierlicher Ausbreitung ist Co 17. Unter der intakten Schleimhaut findet sich teils adenoides, teils läppchenförmiges Tumorgewebe, das bereits tief in die Muscularis eindringt (Abb. 25). Die Verteilung markierter Zellen erscheint völlig regellos ($\overline{L.I.}$ = 0,18) und zeigt auch an der Infiltrationsfront des tumorösen Gewebes in die Muskulatur keine lokale Erhöhung. Subserös liegt eine Reihe kleiner und kleinster Tumorzellabsiedelungen, die - im Gegensatz zum vorherigen Präparat - sowohl in ihrer Struktur wie auch im Markierungsindex dem sonstigen Tumorgewebe völlig entsprechen (Abb. 26).
Ein Präparat mit ausgesprochen heterogener Zusammensetzung ist Co 18. Hier findet sich zunächst unter der intakten " adjacent mucosa " ein gut differenzierter adenoider Tumoranteil, der tief in die Muscularis propria infiltriert (Abb. 27). Bei insgesamt regelloser Verteilung der Markierung erreicht der L.I. hier 0,271. Von diesem Anteil deutlich unterschieden schließt sich in der Tiefe ein großer Bezirk mit medullärer Struktur an, aufgebaut von rundlichen Tumorzellen, die in der PAS - Färbung einen kleineren, nicht verschleimenden Herd und einen größeren Herd mit intrazellulärer Verschleimung bis hin zu typischen Siegelringzellen erkennen lassen. Die L.I. - Werte sind 0,221 (verschleimend) und 0,300 (nicht verschleimend) Beide Anteile weisen zudem noch eine Besonderheit im Markierungsbild auf :

Im verschleimenden Anteil läßt sich in weniger zelldichten Ausschnitten eine bevorzugt perikapilläre Anordnung von proliferierenden Zellen beobachten (Abb. 28), die in ähnlicher Form auch beim Nierenkarzinom nachgewiesen wurde (43), jedoch nicht beim knotigen Melanom des Menschen (14). Bemerkenswert ist hier ferner der Befund, daß auch die durch intrazelluläre Verschleimung gekennzeichneten Siegelringzellen sich an der Proliferation beteiligen (Abb. 29 und 30). Der nicht verschleimende Anteil weist hingegen stellenweise eine besonders dichte Infiltration mit lymphoplasmazellulären Elementen auf, die jedoch - wie auch in anderen Fällen (Co 2, Co 3, Co 7, Co 17, Co 24, Co 27) keinerlei Einfluß auf die lokale Proliferationsrate unmittelbar benachbarter Tumorzellen erkennen lassen.

Ohne Anspruch auf eine systematische Beschreibung lassen sich für Colonkarzinome einige wiederkehrende Befunde des Markierungsbildes in folgenden Punkten zusammenfassen :

1. In den typischen adenoiden Tumorstrukturen beteiligen sich - im Gegensatz zur "adjacent mucosa " und den Adenomen - alle Schichten des Tumorepithels an der Proliferation.
2. Die Proliferation in differenzierten Adenokarzinomen ist räumlich weitgehend regellos. Fokale L.I. - Erhöhungen und relativ stumme Bezirke kommen nebeneinander vor, ohne daß sich diesem Befund morphologische Unterschiede zuordnen lassen.
3. Eine Erhöhung der Proliferationsaktivität in der Übergangszone von Tumor - in gesundes Gewebe wird selten beobachtet.
4. Die räumliche Nähe von " Abwehrinfiltraten " (lymphoplasmazelluläre Zellaggregationen) hat keinen nachweisbaren Einfluß auf die lokale Proliferationsaktivität.
5. Innerhalb eines Tumors liegen häufig verschieden strukturierte Tumoranteile sowie Metastasen vor, die

sich nicht nur morphologisch, sondern auch in ihrer Proliferationsaktivität deutlich voneinander unterscheiden (1).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Frisch exzidierte Präparate von Adenokarzinomen des menschlichen Colon (n = 19) und entzündlichen Dickdarmerkrankungen (n = 3) sowie ein Adenom wurden auf ihre Zellproliferation untersucht. Die Präparate wurden mit ^{3}H - Thymidin in vitro inkubiert und nach Einbettung in Methylmethacrylat histologisch und autoradiographisch aufgearbeitet.

In der histologisch normalen, sogenannten "adjacent mucosa" fand sich in Übereinstimmung mit der Literatur das normale Bild der Zellproliferation der Dickdarmschleimhaut mit Beschränkung der markierten Zellen auf die basalen 2/3 der Krypten. Aus dem Markierungsindex von durchschnittlich 0,097 kann auf eine Umsatzzeit von 103 h geschlossen werden. Die chronisch entzündlichen Dickdarmerkrankungen (2 Fälle von Colitis ulcerosa / 1 Fall von M. Crohn) wiesen eine stark erhöhte Proliferation mit einem Markierungsindex zwischen 0,127 und 0,392 auf. Parallel damit ging eine Ausweitung der Proliferationszone bis zur lumenseitigen Kryptenoberfläche. Zellkinetisch lassen sich diese Erkrankungen durch eine Verkürzung der Umsatzzeit (46 h) bei gleichzeitiger Atrophie charakterisieren.
Umgekehrt fand sich beim untersuchten tubulären Adenom eine Verlangsamung des Zellumsatzes ($\overline{L.I.}$ = 0,028; Umsatzzeit = 15 d) bei gleichzeitiger Epithelvermehrung.

Die L.I. - Werte von 19 verwertbaren Fällen von Adenokarzinomen des Colon bestätigten, daß dieser Tumortyp zu den hochproliferierenden menschlichen Neoplasien gehört. Die Einzelwerte des $\overline{L.I.}$ waren im gesamten Patientengut normal verteilt mit einem arithmetischen Mittelwert von 0,168 (0,154 - 0,182) und einem mittleren Fehler von $\pm$ 0,06. Die mittlere T_{pot} des Tumorparenchyms betrug demnach 3,2 d. Aus der großen Diskrepanz zur klinischen Wachstumsgeschwindigkeit ließ sich ein Zellverlustfaktor von 0,99 berechnen.

Das räumliche Bild der Zellproliferation zeigte eine Einbeziehung aller Schichten des häufig papillären Tumorepithels. Intratumoral fanden sich fokale Erhöhungen und relativ stumme Bereiche nebeneinander ohne Übereinstimmung mit der morphologischen Differenzierung. Auch in degenerativ veränderten Bereichen war die Proliferation auffallend hoch.

In einigen Fällen waren neben den typischen adenoiden Tumoranteilen auch anders strukturierte Partien zu beurteilen. Hier waren rückdifferenzierte (medulläre) Anteile nicht höher markiert als hochdifferenzierte adenoide. In intramuralen und intralymphatisch gelegenen (meist) cribriformen) Tumorherden fand sich eine breite Streuung des Markierungsindex mit z.T. sehr hohen Werten bis zu 0,53.

Als Besonderheit wurden in einem medullär verschleimenden Tumorherd eine perikapilläre Häufung markierter Zellen und die Beteiligung von typischen Siegelringzellen an der Proliferation beobachtet.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. AHERNE, W.A., R.S. CAMPLEJOHN, M. AL - WISWASY, D.FORD, A.M.KELLERER: Assessment of Inherent Fluctuations of Mitotic and Labelling Indices of Human Tumours. Br. J. Cancer 36, (1977), 577 - 582.

2. BLEIBERG, H., P. MAINGUET, P.GALAND, J.CHRETIEN, N. DUPONT-MAIRESSE : Cell Renewal in the Human Rectum. In - Vitro - Study on Active Ulcerative Colitis. Gastroenterology 58/6, (1970), 851 - 855.

3. BLEIBERG, H.,P. GALAND: In Vitro Autoradiographic Determination of Cell Kinetic Parameters in Adenocarcinomas and Adjacent Healthy Mucosa of the Human Colon and Rectum. Cancer Research 36, (1976), 325 - 328.

4. BLEIBERG, H.,A. SALHADIN, P.GALAND: Cell Cycle Parameters in Human Colon. Comparison between Primary and Recurrent Adenocarcinoma, Benign Polyps and Adjacent Uneffected Mucosa. Cancer 39,(1977), 1190 - 1194.

5. BRENNER, M.W., L.R. HOLSTI, Y.PERTALLA: The Study by Graphical Analysis of the Growth of Human Tumours and Metastasis of the Lung. Br.J. Cancer 21/1, (1967), 1 - 13.

6. BURTON, A.C.: Rate of Growth of Solid Tumours as a Problem of Diffusion. Growth 30, (1966), 157 - 176.

7. CHARBIT, A., E.P. MALAISE, M. TUBIANA: Relation Between the Pathological Nature and the Growth Rate of the Human Tumours. Europ. J. Cancer 7, (1971), 307 - 315.

8. COLE,J.W., A.McKALEN : Observations of Cell Renewal in Human Rectal Mucosa in Vivo with Thymidine - H^3. Gastroenterology 41 (1961), 122- 125.

9. COONS, H.,A. NORMAN,A.M. NAHUM: In Vitro Measurements of Human Tumor Growth. Cancer 19, (1966),1200-1204.

10. DESCHNER, E.,C.M. LEWIS, M. LIPKIN: In Vitro Study of Human Rectal Epithelial Cells. I. Atypical Zone of H^3 Thymidine Incorporation in Mucosa of Multiple Polyposis. J. of Clin. Invest.42, (1963), 1922-1928.

11. DESCHNER, E.,M. LIPKIN, C.SOLOMON : Study of Human Rectal Epithelial Cells in Vitro. II. H^3 - Thymidine Incorporation into Polyps and Adjacent Mucosa. J. Nat. Cancer Inst. 36, (1966), 849 - 857.

12. EASTWOOD, G.L., J.S. TRIER: Epithelial Cell Renewal in Cultured Rectal Biopsies in Ulcerative Colitis. Gastroenterology 64, (1973), 383 - 390.

13. EDER, M.: Pathologisch - anatomische Aspekte bei a) Colitis ulcerosa und Morbus Crohn und b) Polypen des Colon und Rectum. aus: Bericht über ein Symposium; B.Braun - Dexon GmbH, Band 4, (1978), 9 - 23.

14. ENTHAMMER, G.: Untersuchungen zur Proliferationskinetik maligner Melanome des Menschen. Diss.: Universität München (1977).

15. FABRIKANT, J.I., C.L. WISSEMAN,M.J. VITAK: The Kinetics of Cellular Proliferation in Normal and Malignant Tissues. II. An in Vitro Method for Incorporation of Tritiated Thymidine in Human Tissues. Radiology 92, (1969), 1309 - 1320.

16. FABRIKANT, J.I.: The Kinetics of Cellular Proliferation in Normal and Malignant Tissues: A Review of Methodology and the Analysis of Cell Population Kinetics in Human Tissues. Amer.J.Roent.111/4, (1971), 700 - 711.

17. FOURNIER, D.v.,H. KUTTIG, F.KUBLI, P.PRAGER,H.STOLPE, A. MAIER, J. HÜTER: Wachstumsgeschwindigkeit der Mammakarzinome und röntgenologische "Frühdiagnosen". Strahlentherapie 151, (1976), 318 - 332.

18. FRENTZEL - BEYME, R., R. LEUTNER, G. WAGNER, H.WIEBELT: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. Springer - Verlag Berlin - Heidelberg - New York, (1979), 18 - 31.

19. HEBERER, G.,B. WIEBECKE, V. ZUMTOBEL, D. HAMPERL: Maligne Polypen und früh erfaßte Karzinome des Rektums. Münch.med. Wschr. 120, (1978),201 -206.

20. HEILMANN, K.L.: Frühformen des colo - rectalen Karzinoms. Der Deutsche Arzt 20, (1979), 51 - 56.

21. HERMANEK, P., T. HAGER: Der sogenannte maligne Polyp des Kolons und des Rectums. Deutsches Ärzteblatt 20, (1978), 1175 - 1180.

22. HIRST, D.G., J. DENEKAMP: Tumour cell proliferation in relation to the vasculature. Cell Tissue Kinet. 12, (1979), 31 - 42.

23. HOFFMANN, J. and J.POST: In Vivo Studies of DNA - Synthesis in Human Normal and Tumour Cells. Cancer Res. 27, (1967), 898 - 902.

24. HUG, O.: Strahlenbiologische Begründung, Methoden und Aussichten einer präoperativen Tumorbestrahlung. In: Präoperative Tumorbestrahlung. Hrsg. O. HUG, Urban - und Schwarzenberg Verlag,(1971)

25. JOHNSON, H.A., V.P. BOND: A Method of Labelling Tissues with Tritiated Thymidine in Vitro and its Use in Comparing Rates of Cell Proliferation in Duct Epithelium, Fibroadenoma, and Carcinoma of Human Breast. Cancer 14, (1961), 639 - 643.

26. KAYE, G.I., N.LANE, R.R. PASCAL: Colonic Pericryptical Fibroblast Sheath: Replication, Migration, and Cytodifferentiation of a Mesenchymal Cell System in an Adult Tissue. II. Fine Structural Aspects of Normal Rabbit and Human Colon. Gastroenterology 54/5, (1968), 852 - 865.

27. KUMMERMEHR, J. und BURG, G.: Autoradiographic Pattern of Cell Proliferation in Cutaneous Malignant Lymphoma. Proc. Symposium Europ. Soc.Dermatol. Res., (1981),in Druck.

28. LAMERTON, L.F., G.G.STEEL: Cell Population Kinetics in Normal and Malignant Tissues. Progr.Biophys. mol. Biol. 18, (1968), 247 - 283.

29. LESHER, S., L.M. SCHIFFER, M. PHANSE: Human Colonic Tumor Cell Kinetics. Potential for Therapy. Cancer 40, (1977), 2706 - 2709.

30. LIEB, L.M., H.LISCO: In Vitro Uptake of Tritiated Thymidine by Carcinoma of the Human Colon. Cancer Research 26/1, (1966), 733 - 740.

31. LIPKIN, M.,H. QUASTLER: Cell Population Kinetics in the Colon of the Mouse. J. of Clin. Invest. 41/1, (1962), 141 - 146.

32. LIPKIN, M.,B. BELL,P. SHERLOCK: Cell Proliferation Kinetics in the Gastrointestinal Tract of Man. I. Cell Renewal in Colon and Rectum. J. of Clin. Invest. 42/6, (1963), 767 - 776.

33. LIPKIN,M.: Cell Proliferation in the Gastrointestinal Tract of Man. Gastroenterology Federation Proceedings, Vol.24, (1965), 10-15.

34. LIPKIN, M.: Proliferation and Differentiation of Normal and Neoplastic Cells in the Colon of Man. Cancer 28, (1971), 38 - 40.

35. LIPKIN, M.: Phase 1 and Phase 2 Proliferative Lesions of Colonic Epithelial Cells in Diseases Leading to Colonic Cancer. Cancer 34, (1974), 878 - 888.

36. LIVINGSTON, R.B., U. AMBOS, S.L. GEORGE, E.J.FREIREICH, J.S. HART : In Vitro Determination of Thymidine - ^{3}H Labelling Index in Human Solid Tumors. Cancer Research 34, (1974), 1376 - 1380.

37. MALAISE, E.P., N. CHAVAUDRA, M. TUBIANA: The Relationship Between Growth Rate, Labelling Index, and Histological Type of Human Solid Tumours. Europ. J. Cancer 9, (1973), 305 - 312.

38. METZGER, H. und J. KUMMERMEHR: Vergleich der Proliferationsmuster nach Kurzzeit - und Langzeitvorbestrahlung beim kolorectalen Karzinom in: Kombinierte chirurgische und radiologische Therapie maligner Tumoren. Hrsg. M.Wannenmacher. Urban + Schwarzenberg Verlag,(1981), 203 - 205.

39. MEYER, J.S., and P.G. PRIOLEAU: S - Phase - Fractions of Colorectal Carcinomas Related to Pathologic and Clinical Features. Cancer 48/5, (1981), 1221 - 1248.

40. OTTENJAHN, R.: Früherkennung des Rektum - und Kolonkarzinoms. Münch. med. Wschr. 118/34, (1976), 7 - 8.

41. OTTO, H.F.: Kolorektale Polypen : Klassifikation und Dignität. Diagnostik 6, (1978), 146 - 150.

42. PASCAL, R.R., G.I. KAYE, N.LANE: Colonic Pericryptical Fibroblast Sheath : Replication, Migration, and Cytodifferentiation of a Mesenchymal Cell System in Adult Tissues.
I. Autoradiographic Studies of Normal Rabbit Colon. Gastroenterology 54/5, (1968), 835 - 851.

43. RABES, H.,P. CARL, P. MEISTER, U. RATTENHUBER: Analysis of proliferative compartments in human tumors. I. Renal adenocarcinoma. Cancer 44, (1979), 799 - 813.

44. RAJEWSKY, M.F.: Thymidin - Inkorporation und O_2 - Konzentration in Explantaten normaler und maligner Gewebe in vitro. Naturwissenschaften 52/12, (1965), 33 - 34.

45. RAJEWSKY, M.F.: Proliferative Properties of Malignant Cell Systems. Handbuch der allg. Pathologie VI/5, 289 - 325.

46. REFSUM, S.B., P. BERDAL: Cell Loss in Malignant Tumours in Man. Europ. J. Cancer 3, (1967), 235 - 236.

47. REFSUM, S.B., P.BERDAL: A Clinical Experimental Investigation of the Rate of Cell Proliferation in Human Malignant Tumours. Acta oto - laryngologica 67, (1969), 101 - 106.

48. RUBINI, J.R., E.P. CRONKITE, V.P. BOND, S. KELLER: In Vitro Labelling of Proliferating Tissues and Tumours With Tritiated Thymidine. J. of Nucl. Medicine 2, (1961), 223 - 230.

49. STEEL, G.G.: Growth Kinetics of Tumours. Cell Population Kinetics in Relation to the Growth and Treatment of Cancer. Claredon Press, Oxford, (1977).

50. TERZ, J.J., H.P. CURUTCHET, W. LAWRENCE: Analysis of the Cell Kinetics of Human Solid Tumors. Cancer 28, (1971), 1100 - 1110.

51. TITUS, J.L., R.G. SHORTER: Labelling of Human Tumors with Tritiated Thymidine. Arch. Path. 79, (1965), 324 - 328.

52. TROTT, K.-R., und O.H UG: Strahlenbiologische Gesichtspunkte der präoperativen Tumorbestrahlung. Radiologe 19, (1979), 267 - 269.

53. VALERIOTE, F. L. VAN PUTTEN: Proliferation - dependent Cytotoxicity of Anticancer Agents : a Review. Cancer Res. 35, (1975), 2619 - 2630.

54. WAGNER, W., W. SCHELLERER, P. HERMANEK: Rektoskopische Höhenlokalisation des Rektumkarzinoms. Münch. med. Wschr. 120, (1978), 215 - 218.

55. WEHWECK,H.: Autoradiographische Untersuchung zum Proliferationsverhalten gynäkologischer Karzinome. Diss. Universität München (1981).

56. WELIN, S., J. YOUKER, J.S. SPRATT: The Rates and Patterns of Growth of 375 Tumors of the Large Intestine and Rectum observed Serially by Double Contrast Enema Study (Malmö Technique). Amer. J.Roent. 90/4, (1963), 673 - 687.

57. WILLEMS, G., P. GALAND, J. CHRETIEN: Autoradiographic Studies on Cell Population Kinetics in Dog Gastric and Rectal Mucosa. A. Comparison Between in Vitro and in Vivo Methods. Laboratory Invest. 23/6, (1970), 635 - 639.

58. WOLBERG, W.H., R.R. BROWN: Autoradiographic Studies of in Vitro Incorporation of Uridine and Thymidine by Human Tumor Tissue. Cancer Research 22, (1962), 1113 - 1119.

59. WOOD, D.A.: Tumors of the Intestine. Armed Forces Institute of Pathol., (1967), 121 - 198.

7. LEBENSLAUF

Am 7. Februar 1954 wurde ich, Claudia Stahl, als erstes Kind von Gregor Schuhbäck, Bankkaufmann, und Gottlinde Schuhbäck, geb. Epple, Erzieherin, in Mainburg geboren.

Von 1960 - 1964 besuchte ich die Volksschule an der Camerloher Straße in München - Laim. Anschließend begann ich meine Gymnasialzeit am neusprachlichen Louise - Schröder - Gymnasium in München - Neuhausen. 1969 wechselte ich an das neisprachliche Kurt - Huber - Gymnasium, Gräfelfing bei München, an dem ich im Juni 1973 die Reifeprüfung ablegte.

Das Studium der Humanmedizin begann ich mit dem Wintersemester 1973/ 74 an der Ludwig - Maximilian - Universität München. Im August 1975 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung. Im August 1976, April 1979 und April/ Mai 1980 legte ich die Ärztlichen Prüfungen erfolgreich ab und erhielt im Mai 1980 die Approbation als Arzt.

Den experimentellen Teil der vorliegenden Promotionsarbeit begann ich im November 1977 am Strahlenbiologischen Institut der Universität München, Neuherberg.

Vom 15. August 1980 bis 15. August 1982 arbeitete ich als Assistenzärztin in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Plattling, Landkreis Deggendorf. Seither bin ich als Assistenzärztin der Radiodiagnostischen Abteilung (Chefarzt Dr. H. Lehr) am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg, angestellt.

Seit dem 24. September 1982 bin ich mit Philipp Stahl, kaufmännischer Angestellter verheiratet.